

THESIS

MUNICH

1968

ERGEBNISSE

DER J-131 RADIOJODTHERAPIE DES TOXISCHEN ADENOMS
IM KROPFENDEMIEGEBIET SÜDBAYERN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

SIGRID LAURNHAMMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ERGEBNISSE
DER J -131 RADIOJODTHERAPIE DES TOXISCHEN ADENOMS
IM KROPFENDEMIEGEBIET SÜDBAYERNs

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid A u r n h a m m e r
aus Danzig

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. K. W. FREY
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. v. BRAUNBEHRENS
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 1968

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Aufgabenstellung	7
B.	Einleitung	11
I.	Definition und klinische Symptomatik	11
II.	Schrifttum	13
III.	Histologie und Physiologie des toxischen Adenoms	16
IV.	Pathogenese	20
V.	Hormonsynthese	23
VI.	Nosologische Klassifikation	26
C.	Schrifttum über die Behandlungsergebnisse des toxischen Adenoms	27
I.	Radiojodtherapie des toxischen Adenoms	29
II.	Operation des toxischen Adenoms (Enucleationen)	31
D.	Eigene Untersuchungen	38
I.	Beobachtungsgut	38
II.	Methodik der Nachuntersuchung	43
a.	Radiojodtest	43
b.	Serum J -131 nach 48 Stunden	43
c.	Szintigraphie	43
d.	Suppressionstest und TSH-Test	44
e.	Aktivitätsbelegung im toxischen Adenom	44
f.	Proteingebundenes Jod-127 (PBI-127)	45
g.	Gesamtcholesterin im Serum	45
h.	klinische Symptomatik	46
III.	Indikationen zur Radiojodtherapie	47
IV.	Durchführung der Radiojodtherapie	48
a.	Dosierung	48
b.	Dosisberechnung und deren Fehlerquellen	48
c.	Schilddrüsenmedikation	50
d.	Kontrollszintigramme	50

V.	A. Erfolge und Ergebnisse der Radiojodtherapie	51
	- Kriterien der Heilung des toxischen Adenoms	53
	- Ordnung des Patientengutes	54
	- Fehlerquellen der Auswertung des szintigraphischen Befundes	54
	- Differentialdiagnose eines warmen und kalten Knotens im Szintigramm	55
	1. Dekompensiertes toxisches Adenom	56
	a. J-131-Speicherung	56
	b. Serum J-131 nach 48 Stunden	58
	c. Schilddrüsenszintigramm	61
	α. Gesamtschilddrüse	61
	β. toxisches Adenom	62
	d. PBI-127	63
	e. Gesamtcholesterin	65
	f. Klinik	65
	α. Körpergewicht	65
	β. Herzfrequenz	65
	γ. Absolute Arrhythmie	68
	δ. Blutdruck	69
	ε. Halsumfang	69
	ζ. Tastbefund des Knotens	69
	η. subjektive Beschwerden	69
	2. Kompensiertes toxisches Adenom	71
	a. J-131-Speicherung	71
	b. Serum J-131 nach 48 Stunden	72
	c. Schilddrüsenszintigramm	73
	α. Gesamtschilddrüse	73
	β. toxisches Adenom	74
	d. PBI-127	75
	e. Gesamtcholesterin	77
	f. Klinik	78
	α. Körpergewicht	78
	β. Herzfrequenz	78
	γ. Absolute Arrhythmie	78
	δ. Blutdruck	78
	ε. Halsumfang	78
	ζ. Tastbefund des Knotens	79
	η. subjektive Beschwerden	80

3.	An der Grenze zur Dekompensation	82
	stehendes toxisches Adenom	
a.	Radiojodspeicherung	82
b.	Serum J-131 nach 48 Stunden	83
c.	Schilddrüsenszintigramm	83
	α Gesamtschilddrüse	83
	β toxisches Adenom	84
d.	PBI-127	85
e.	Gesamtcholesterin	85
f.	Klinik	85
	α Körpergewicht	85
	β Herzfrequenz	85
	γ Absolute Arrhythmie	86
	δ Blutdruck	86
	ϵ Halsumfang	88
	ζ Tastbefund des Knotens	89
	η subjektive Beschwerden	90
4.	Multipl. toxisches Adenom	92
a.	J-131-Speicherung	92
b.	Serum J-131 nach 48 Stunden	92
c.	Schilddrüsenszintigramm	92
	α Gesamtschilddrüse	92
	β toxisches Adenom	93
d.	PBI-127	94
e.	Gesamtcholesterin	94
f.	Klinik	95
	α Körpergewicht	95
	β Herzfrequenz	95
	γ Absolute Arrhythmie	95
	δ Blutdruck	95
	ϵ Halsumfang	95
	η subjektive Beschwerden	96
V.	B. Statistische Überprüfung	99
E.	Diskussion	108
F.	Zusammenfassung	118
G.	Literaturverzeichnis	158

A. AUFGABENSTELLUNG

Bis vor kurzem noch galt das toxische Adenom als extrem seltenes Krankheitsbild, denn es fehlten die begrifflichen und isotopentechnischen Voraussetzungen für die sichere Diagnose. Über die Therapie des toxischen Adenoms liegen deshalb nur wenig Veröffentlichungen im internationalen Schrifttum vor. Heute ist das toxische Adenom sehr aktuell, da es überraschend häufig der Grund einer Schilddrüsenüberfunktion ist, sich in der Art der Behandlung von den übrigen Hyperthyreoseformen jedoch unterscheidet und therapeutisch sehr dankbar ist.

Grundsätzlich stehen zwei gleichwertige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

- I. die operative Ausschälung des Knotens unter Schonung des gesunden Schilddrüsenorgans und seiner arteriellen Versorgung,
- II. die Zerstrahlung des Knotens unter gleichzeitiger hormoneller Ruhigstellung der gesunden Schilddrüse mit Trijodthyronin.

Beide Methoden sind sehr elegant und bringen gute Ergebnisse.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Ergebnisse der Radiojodtherapie von 61 toxischen Adenomen, die zwischen 1961 und 1966 an Institut und Poliklinik für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München erzielt wurden. Das Krankengut stammt aus dem Einzugsgebiet Münchens und seiner weiteren Umgebung, die teilweise endemisches Kropfgebiet ist.

Meine Aufgabe war es, diese Patienten zur klinischen Kontrolluntersuchung und zum J ¹³¹ Zweiphasenstudium (HORST 1952) einzubestellen und nachzuuntersuchen, um die Zahl der Heilungen, Komplikationen und Mißerfolge der Radiojodtherapie festzustellen.

Ich führte außerdem bei 20 Patienten einige Tage bis Wochen nach Therapie Kontrollszintigramme durch, um eine eventuelle Mitbestrahlung des gesunden Schilddrüsenabschnitts zu erfassen.



1 a; Dekompensiertes toxisches Adenom
Normaltest



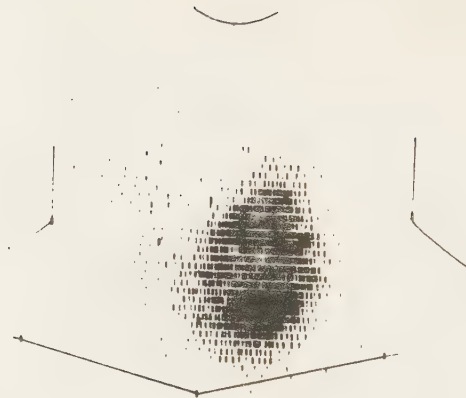
1 b; gleicher Fall,
TSH-Test



2a: Kompensiertes toxisches Adenom
Normaltest



2b: gleicher Fall nach Thybon^R-Gabe
Suppressionstest



3a: Kompensiertes toxisches Adenom
Normaltest



3b: gleicher Fall, Leerlaufphänomen
nach TSH-Gabe (Leerlaufadenom)

B. EINLEITUNG

I. DEFINITION UND KLINISCHE SYMPTOMATIK

Früher wurde behauptet, in Bayerischen und Tiroler Gebirgstälern halte man die wenigen Menschen, die keinen Kropf haben, für die Ausnahme. Toxische Adenome kommen sowohl in nicht vergrößerten Schilddrüsen als auch bei Strumen der verschiedensten Größe vor. Die Aufdeckung eines toxischen Adenoms mit Hilfe der Szintigraphie stellt häufig einen Zufallsbefund dar.

Nicht selten kommen Patienten mit Atem- oder Schluckbeschwerden in unsere Isotopenabteilung, und dort enthüllt die Routineuntersuchung zur Überraschung aller ein "toxisches Adenom". Fälle mit unerklärlichem Durchfall, unter der Diagnose "Herzinsuffizienz" mit therapieresistenter Arrhythmie laufende Patienten, oder in psychiatrischen Kliniken wegen depressiver oder agitierter Verstimmung oder wegen Nervenzusammenbruch eingelieferte Patienten, auch auf Krebs verdächtige Fälle mit plötzlicher Gewichtsabnahme werden unter anderem auf ihre Schilddrüsenfunktion untersucht, und es findet sich als Ursache dieser verschiedenen Beschwerden ein toxisches Adenom.

Monosymptomatische Beschwerden oder maskierte Überfunktionen mit der Differentialdiagnose vegetativer Labilität sind für das toxische Adenom geradezu typisch. Häufig stehen die Herzsymptome wie anfallsweises Herzjagen, Herzklopfen oder Atemnot im Vordergrund. Meist ist auch ein Knoten zu tasten, der seit Jahren besteht und langsam gewachsen ist. Manchmal sind deutliche Basedowbeschwerden da, im allgemeinen fehlt jedoch ein Exophthalmus.

Was ist nun das pathophysiologische Substrat ?

Das toxische Adenom ist eine benigne Geschwulst, ein von einer derben Bindegewebskapsel umhüllter Knoten der Schilddrüse, der zwar selbst der Hormonregulation übergeordneter Zentren entzogen, exzessiv Hormon produziert, seinerseits aber über den Hormonjodspiegel im Blut nach den Gesetzen des Reglerkreises die TSH-Ausschüttung der Adenohypophyse hemmt, und so je nach seiner Aktivität die Schilddrüse teilweise bis völlig in ihrer Funktion unterdrückt.

Im deutschen Sprachraum ist eine Unterteilung des toxischen Adenoms nach HORST (1953, 1955, 1960) in kompensiert und dekompensiert üblich.

Die Unterteilung dieser beiden Formen geschieht auf Grund des Szintigramms (Das ist eine topographische Karte der Verteilung der Radioaktivität innerhalb der Schilddrüse).

a. Dekompensiertes toxisches Adenom:

Hier überschreitet die Hormonproduktion des Adenoms allein den Bedarf des Organismus an Schilddrüsenhormon. Dies führt nach den Prinzipien eines Regelkreises über den Hormonjodspiegel im Blut als Regelgröße zu einer Ausschaltung der TSH-Produktion des Hypophysenvorderlappens. Die gesunde Schilddrüse wird somit ruhiggestellt, und im Szintigramm erscheint nur ein intensiv geschwärzter kreisförmiger Bezirk, ein heißer Knoten (Abb. 1a, S. 8).

Nach Injektion von TSH wird die gesunde Schilddrüse zur Hormonsynthese und damit zur Radiojodaufnahme stimuliert. Nun erscheint im Szintigramm neben dem sich unverändert darstellenden heißen Knoten die vorher unsichtbare Schilddrüse (Abb. 1b, S. 8).

b. Kompensiertes toxisches Adenom:

Das Adenom deckt noch nicht den Bedarf des Organismus an Schilddrüsenhormon. Das paranoduläre Gewebe liefert den noch fehlenden Differenzbetrag. Das Szintigramm gleicht dem des dekompenzierten Adenoms nach TSH-Belastung. Es stellt sich sowohl der heiße Knoten, als auch das paranoduläre Gewebe dar (Abb. 2a, S. 9).

Orale Gabe von Schilddrüsenhormon führt zur Suppression der Hormonproduktion des von übergeordneter Regelung abhängigen normalen Schilddrüsengewebes, nicht aber des (in der Hormonproduktion) unabhängigen oder "autonomen" Knotens. Die Aktivität im unterdrückten Schilddrüsen Gewebe erscheint schütter oder verschwindet ganz bei unverändert sich darstellendem toxischen Adenom (Abb. 2b, S. 9).

HORST (1961/1965) rechnet noch eine dritte Gruppe zu den "toxischen" Adenomen; die noch nicht in ihrer Hormonproduktion autonomen Knoten, bei denen er nach 10 Tagen im Szintigramm an Stelle des heißen Knotens einen funktionsstummen heißen Bezirk (d. h. ohne Radioaktivität) findet. Hier ist der Knoten auf Grund seines höheren Umsatzes an radioaktivem Jod bereits leergelaufen, wenn das paranoduläre Gewebe noch radioaktives Jod speichert (Abb. 3a/b, S. 10).

II. SCHRIFTTUM

Im angloamerikanischen Schrifttum sind statt "toxisches Adenom" andere Bezeichnungen üblich: hot autonomous nodule, hot adenoma, Plummer's disease, hyperfunctioning solitary nodule, toxic nodular goiter, apathetic hyperthyreoidism (WILANSKY 1959, LAHEY 1931), "latent" or "masked" hyperthyreoidism (LEVINE 1929) und noch einige mehr.

Der Terminus "PLUMMER's disease" geht auf PLUMMER zurück, der vor rund 50 Jahren die Krankheit erstmals von der Basedowstruma abgrenzte. Bis 1912 kannte man nur die mit Exophthalmus, Tachykardie und diffuser Hyperplasie einhergehende Hyperthyreoseform. Angeregt durch die Ergebnisse des Pathologen WILSON, der 1912 1208 operierte Schilddrüsen untersuchte, unterteilte PLUMMER (1912/1913) durch Vergleich des histologischen Bildes mit der Klinik, die Hyperthyreose in 3 Gruppen:

- I. Hyperthyreosen mit Exophthalmus und hyperplastischer Schilddrüse (Basedowstruma).
- II. Hyperthyreosen ohne Exophthalmus, ohne Hyperplasie, mit Schilddrüsenadenom (toxisches Adenom).
- III. Hyperthyreosen mit oder ohne Exophthalmus, mit Kolloidkröpfen, Knotenkröpfen. (basedowifizierte Strumen)

Die dritte - von ihm nicht weiter differenzierte - Gruppe umfaßt alle Fälle (10 %), die sich nicht in die obigen Gruppen einfügen lassen.

Zwischen der diffusen Basedowstruma und dem toxischen Adenom fand er noch weitere klinische Unterschiede:

Während beim Morbus Basedow einige Monate nach Strumabeginn (mit durchschnittlich 32,9 Jahren) die Beschwerden auftraten, wurde die Struma beim toxischen Adenom zwar 10 Jahre früher entdeckt, jedoch vergingen durchschnittlich 16 Jahre bis zu den toxischen Erscheinungen. Auch diese traten nur in 23 % gegenüber 99 % beim Morbus Basedow auf.

Den endgültigen Beweis für die richtig gestellte Diagnose brachte die Operation. Enucleation des Knotens führte zur Heilung (PLUMMER 1913-1919). 1921 bringt BOOTHBY eine ausgezeichnete Beschreibung über die Klinik des toxischen Adenoms. Er berichtet hier über 276 echte Adenome nach PLUMMER.

Als nach dem Vorschlag von PLUMMER die präoperative Jodplumierung der Schilddrüse durchgeführt wurde, trat eine basedowifizierte Knotenstruma auf, die klinisch und histologisch nicht vom toxischen Adenom zu unterscheiden war (RIENHOFF 1926). Diese Unsicherheit über das zugehörige

anatomische Substrat und die Unspezifität der klinischen Kriterien führte zur Skepsis des toxischen Adenombegriffes im deutschen Sprachraum, während in Amerika jede Knotenstruma mit Hyperthyreose großzügig "toxisches Adenom" genannt wurde. Diese Sprachverwirrung findet auch bei WARTHIN (1928), BOYD (1938), ja selbst noch bei DANOWSKI (1962) seinen Niederschlag. Die Skepsis spiegelt sich in BREITNER's Artikel: "Häufung des 'Toxic Adenoma' : " wider. Er wirft hier unter anderem die Frage der Adenomentstehung auf, die bis heute noch ungeklärt ist. Während schon PLUMMER das toxische Adenom für die reine Form der Hyperthyreose hielt, im Gegensatz zum Morbus Basedow, der "Cysthyreose durch Jodmangel", glaubte GRAHAM: M. Basedow und toxisches Adenom wären klinische Varianten der gleichen Krankheit. 1926 studierte WEGELIN eingehend die histologische Struktur des toxischen Adenoms. Häufig findet er Adenome vom großfollikulären Typ mit starker Epithelwucherung, Polymorphie der Zellen, Resorptionsvakuolen, Papillenhildung und Kolloidarmut, bemerkt aber, daß das gleiche histologische Bild auch bei einer Knotenstruma ohne Hyperthyreose angetroffen wird. Er entdeckte, daß Jod das histologische Bild des Adenoms nicht verändert und daß die Restschilddrüse häufig atrophisch ist - erste Hinweise auf die Autonomie des toxischen Adenoms.

1933 brachten JOSSLING de JONG und HOLST auf der 2. Internationalen Kropfkongferenz in Bern den toxischen Adenombegriff klar in Erinnerung: Sie forderten, daß von toxischem Adenom nur gesprochen werden dürfte, falls

1. bei nachgewiesener Hyperthyreose ein solitäres hyperfunktionierendes Adenom vorliegt,
2. die übrige Schilddrüse funktionsstumm ist,
3. nach erfolgreicher Enukleation Heilung erreicht wird.

Jedoch war zu dieser Zeit es noch nicht möglich, mit exakteren Methoden als dem Grundumsatz die klinische Diagnose "Hyperthyreose" zu objektivieren. Ebenso brachte die Histologie oft nicht den Beweis, daß die Überfunktion vom Knoten ausging. Erst die Heilung nach Operation konnte die Diagnose "toxisches Adenom" sichern.

Eine neue Epoche begann für das toxische Adenom nach Einführung des Radiojods in die Behandlung der Überfunktion durch FETZ und ROBERTS; HAMILTON und LAWRENCE (1942), CHAPMAN und EVANS (1946). Durch Markierung des Jodes, das selektiv wie physiologisches J¹²⁷ von der Schilddrüse aufgenommen wird, konnte man nun wie bei keiner anderen Hormondrüse des menschlichen Körpers deren Tätigkeit messen, durch autoradiographische Studien heiße (d.h. viel Radiojod aufnehmende) Bezirke von

kalten (funktionsstummen) Bezirken abgrenzen und mit dem Tastbefund und der Histologie korrelieren.

COPE, RAWSON und McARTHUR (1947) führten diese Studien erstmals beim toxischen Adenom durch. Sie berichten über 10 mit radioaktiven Methoden diagnostizierten toxischen Adenomen aus einem 10jährigen Untersuchungs-gut der Bostoner Klinik.

Ihre Diagnose stützt sich auf:

1. alleinige Aufnahme des markierten Jodatoms durch den toxischen Knoten;
2. funktionsstumm, histologisch z. T. atrophisches paranoduläres Gewebe bei Fehlen anderer Schilddrüsenläsionen;
3. Inaktivierung der TSH-Lösung durch den heißen Knoten, nicht aber durch das ruhende umgebende Parenchym.

Den letzten Beweis für die richtige Diagnose brachte wiederum die Heilung der Überfunktion nach Enucleation des Knotens.

Eine Fülle von neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie wurde in den folgenden Jahren durch die Kombination des Radiojodstoffwechselstudiums mit der Szintigraphie, die eine Lokalisierung der Aktivität innerhalb der Schilddrüse erlaubt, mit der chemischen Jodanalyse, der Papierchromatographie und der Elektrophorese gewonnen.

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, entwickelte HORST 1952-1956 ein spezielles J^{131} -Verfahren, das die Diagnose "toxisches Adenom" ohne Operation sichern konnte und gleichzeitig auch die Grundlagen für die Radiojodtherapie schuf.

Nun war es also möglich, allein mit dem Isotopenverfahren (einem Szintigramm vor und nach einem Suppressionstest bzw. TSH-Test) unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und des Palpationsbefundes, ein toxisches Adenom zu diagnostizieren.

III. HISTOLOGIE UND PHYSIOLOGIE DES TOXISCHEN ADENOMS

Man könnte erwarten, daß diesem klar umrissenen Krankheitsbild auch eine einheitliche histologische Struktur entspricht, daß sich im Adenom deutlich die Zeichen gesteigerter Aktivität wie Erhöhung des Follikelepithels, Resorptionsvakuolen, färberisch helle, kolloidarme Follikel, Zellproliferationen, Sanderson'sche Polster finden.

Alle Autoren berichten jedoch von einem sehr heterogenen Bild im Innern des Tumors bei Überwiegen des makro- und mikrofollikulären Typs (WILSON 1914, PLUMMER 1912, RIENHOFF 1926, WARTHIN 1928, COPE et al. 1947, SAVOIE 1961, DECOURT et al. 1962, BAY 1965, SCHNECK et al. 1966).

Einige finden nur follikuläre Adenome mit von Fall zu Fall stark variierender Form und Größe der Follikel; manchmal ziemlich hyperplastische Tumoren mit schlankem Epithel und papillären Anteilen, andererseits größtenteils inaktive Tumoren mit kolloidgefüllten Follikeln, meistens wechseln diese Strukturen innerhalb des gleichen Tumors miteinander ab; einige hyperplastische Stellen im Adenom mit kubischem oder zylindrischem Epithel und hellem, spärlichem Kolloid und Resorptionsvakuolen, andere Gegenden mit banalen Kolloidknoten, also kubischem oder abgeplattetem Follikel-epithel und reichlichem Depotkolloid, in einigen Fällen außerdem noch trabekuläre Strukturen ohne Lichtung und mit abgeplatteten Follikelzellen (DECOURT et al. 1962, SAVOIE 1961, MOLNAR et al. 1965).

Je nach dem Überwiegen der einzelnen Follikeltypen unterscheiden andere Autoren, ausgehend von der Typeneinteilung von benignen Tumoren von MEISSNER und McMANUS 1952), neben den makro- und mikrofollikulären noch papilläre, trabekuläre, tubuläre und embryonale Formen (ZUKSCHWERDT 1963, HORST 1963, BAY 1965).

BAY berichtet von 7 papillären und 47 follikulären Adenomen bei 54 operierten Fällen.

Nach MOLNAR et al. (1965) sind in der Peripherie des toxischen Adenoms mehr die makrofollikulären Strukturen, während im Zentrum mehr die mikrofollikulären und fetalen Strukturen vorherrschen, die in einer zellfreien, manchmal hyalinen Matrix liegen. Das Struma des Knotens ist reichlich ödematös (WEGELIN 1926, SAVOIE 1961, ZUKSCHWERDT 1963), fibrinoid, z. T. hyalin; es enthält Epithelnekrosen, größere degenerierte Bezirke mit cystischen Einschmelzungen und alten Blutungen.

Das Parenchym außerhalb des Knotens zeigt das typische Bild funktioneller Ruhe (COPE et al.), prallgefüllte Follikel mit eingedicktem Kolloid,

umgeben von atrophischem Epithel. Zuweilen finden sich noch lymphozytäre Infiltrationen im Parenchym.

Die Angaben der Autoren über die histologische Erkennbarkeit des toxischen Adenoms differieren. GARNIER et al. bezeichnet die toxischen Adenome als sehr hyperplastisch, BAY findet bei 4/5 seiner Fälle Atrophie der Umgebung, HEIDINGER (1960), GRAB et al. (1959), ROUALLE (1949) betonen die Unzuverlässigkeit der Zeichen erhöhter Aktivität im Adenom, können histologisch multiple follikuläre Knotenkröpfe nicht von toxischen Adenomen unterscheiden UTHGENANNT 1963, BOYD 1938).

Die Inaktivierung des paranodulären Gewebes erlaubt jedoch einen Rückschluß auf die erhöhte Aktivität des Knotens (WEGELIN 1926), ebenso die Autoradiographie des Knotens (COPE, RAWSON und McARTHUR 1947) und auf biochemischem Weg vor allem der Nachweis saurer Phosphatasen, aber auch der Succinyldehydrogenasen, einiger Peptidasen und anderer Enzyme (DIETZEL 1965). Allein diese Methoden sind nur Hilfsmittel, um die Überfunktion zu erfassen (DIETZEL 1965, HAMPERL 1965).

Nach DECOURT et al. findet man beim toxischen Adenom einen kugelförmigen oder ovoiden, gewöhnlich regelmäßig geformten, selten buckligen Knoten, größtmäßig zwischen einer Erbse und einer Männerfaust (BAY) mit einem Durchschnittsgewicht von 57 g, von gewöhnlich fester, häufig renitenter Konsistenz; nicht selten, in 1/3 der Fälle, ist das Adenom cystisch verändert und enthält eine citronenfarbene Flüssigkeit, die zwischen einigen ccm und 100 ccm schwankt. Beim cystisch veränderten toxischen Adenom persistiert nach der Punktion die Flüssigkeit, im Gegensatz zur funktionslosen Cyste, bei der die Punktion gleichzeitig die Therapie bedeutet (VALLEE et al. 1962).

Druckmessungen nach BAY haben bei cystischen Adenomen Werte bis 75 mm Hg, bei parenchymatösen Adenomen Werte zwischen 8-10 mm Hg ergeben. Bei dekompensierten toxischen Adenomen findet man einen wesentlich höheren Druck als bei kompensierten Adenomen (im Mittel 41,7 mm Hg gegenüber 18,2 mm Hg bei kompensierten Adenomen).

An diesen hohen Drücken mag die derbe, dicke Bindegewebskapsel des toxischen Adenoms schuld sein, die keinen Druckausgleich mit dem umgebenden Parenchym erlaubt. Selbst bei voluminösen toxischen Adenomen findet DECOURT et al. selten Kompressionszeichen.

Durch die wachsenden Adenome erhöht sich der Innendruck, die Durchblutung kommt nicht nach (BREITNER 1928, WEGELIN 1926, ZUKSCHWERDT 1963); dies führt zu Stauung mit folgender Degeneration und

Cystenbildung; am Rande jedoch bleibt häufig noch schalenförmig hyperfunktionierendes Gewebe zurück (BAY 1964).

Von Selbstheilung des toxischen Adenoms berichten: UTHGENANN (1963), er bringt ein Beispiel eines "multilokulären toxischen Adenoms mit histologisch unterschiedlichen Phasen eines mehr oder minder fortgeschrittenen Strukturumbaus und totaler Selbstzerstörung eines Adenoms"; BAY (1963), er beobachtet einmal den Übergang eines toxischen Adenoms in eine funktionslose Cyste.

WEGELIN (1926), EICKHOFF (1962/1964) unterscheiden mehrere Phasen der Selbstheilung, die sich histologisch trennen lassen:

1. Stadium: regressive Veränderungen mit ödematöser Auflockerung des Gewebes, in den Partien beginnend, die weniger durchblutet sind, vor allem im Zentrum des Knotens.
2. Stadium: Auflösung der Follikel, Bildung von "Seen", die aus Serum (Ödem), verflüssigtem Gewebe und ausgelaufenem Kolloid hervorgegangen sind. An den Grenzabschnitten zum erhaltenen Parenchym und in den Follikeln treten Blutungen auf.
3. Stadium: Weiteres Fortschreiten dieser Veränderungen, gleichzeitig "frustrane" Follikelneubildungen; das Bindegewebe, zur Kapsel sich verdichtend, führt möglicherweise zur Behinderung der Blutzufuhr, zur Komprimierung der Arterien, zu zunehmender Sklerosierung (SINAPIUS, 1949, fand bei 75 % der untersuchten Schilddrüsen sklerosierte Arterien).
4. Stadium: Entparenchymisierte Cyste mit dünner bis gelatinöser Flüssigkeit.

Außer den Druckerhöhungen im Adenom, der dadurch bedingten Zirkulationsstörungen, der dem Knotenwachstum nicht nachkommende Arterienquerschnitt, mögen noch Gefäßwandveränderungen (Obliteration, Sklerosierung) an der Selbstzerstörung des toxischen Adenoms schuld sein. EICKHOFF zieht aus der schlechten Blutversorgung den Schluß, daß der Hormonabtransport aus dem toxischen Adenom durch das Lymphgefäßnetz geschieht. KRAUCH, HORST, EICKHOFF (1960) konnten beim Hund beweisen, daß das Lymphsystem am Abtransport des Thyroxin's wesentlich beteiligt ist. BAY (1965) konnte durch Elektrophorese im Cysteninhalte

Schilddrüsenhormone nachweisen.

Der von der Umgebung scharf abgegrenzte, niemals infiltrierend wachsende überfunktionierende Tumor läßt seine Benignität erwarten. Dies wird in der Literatur an Hand des Operationsgutes allgemein bestätigt (CRILE 1956, DOBYNS, SKANSE, MALOOF 1949, JOHNSON und BEIERWALTES 1955, PERLMUTTER und SLATER 1956, HORST et al. 1959, 1962). Mit davon divergierenden Berichten des amerikanischen Schrifttums hat sich MILLER 1965 ausführlich beschäftigt. Über maligne, heiße autonome Knoten mit Unterdrückung des umgebenden Parenchyms berichten ATTIE (1960, 3 Fälle), GRANT et al. (1963, 2 Fälle), über ein Carcinom in einem heißen Knoten MEADOWS (1961), GROESBECK (1959), MOLNAR (1958, 1965 1 Fall), BECKER et al. (1963).

In keinem der geschilderten Fälle war die hohe Hormonaktivität auf das Malignom zurückzuführen; bei ATTIE und GRANT bleibt die Frage eines toxischen Krebses offen, ATTIE betont die relative Benignität dieses Malignoms.

In letzter Zeit sind weitere Veröffentlichungen über Schilddrüsenmalignome bei einem toxischen Adenom bekannt geworden (MILLER et al. 1965, 1 Fall, GARNIER et al. 1964, 2 von 100 Fällen, SCHNECK et al. 1966, 1 Fall). Bei ersteren Autoren liegen zwei verschiedene Krankheiten, ein heißer Knoten und ein Malignom, in ein und derselben Schilddrüse vor. Vermutlich ist der Fall SCHNECK's et al. - Hyperthyreose bei Schilddrüsenmalignom mit gut speichernder Schultergelenkmetastase und solitärer heißer Knoten im Schilddrüsen-Szintigramm, mit Leerlaufphänomen nach TSH-Injektion und guter Reaktivierung der Gegenseite - ebenso zu erklären. BAY (1964) fand unter seinen 7 papillären Adenomen einige, die "zumindest einige Beobachtung erfordern".

IV. PATHOGENESE

Die Pathogenese des toxischen Adenoms ist heute noch ungeklärt. Eine Reihe von Autoren befaßt sich mit dem Problem seiner Evolution (VAGUE et al. 1965, LOBO et al. 1965, MILLER et al. 1964, DANOWSKI 1962, TAYLOR 1960, DONIACH 1960, DOBYNS und LENNON 1948, UTHGENANNT 1965).

Zwei Auffassungen stehen sich gegenüber: MILLER glaubt, daß das toxische Adenom von Beginn seiner Entstehung an autonom wächst und autonom Schilddrüsenhormon produziert. Die kleinsten beobachteten Areale, bestehend aus ca. 5 Follikeln, gibt er mit 1 mm, die größten mit 5 cm an. In Übereinstimmung mit SKILLERN traten ab 3 - 4 cm Durchmesser toxische Beschwerden auf. UTHGENANNT (1965) jedoch fand keine sichere Korrelation zwischen Adenomgröße und Autonomie.

TAYLOR geht von den Verhältnissen bei der Knotenstruma aus und fordert für beide Knotentypen: TSH-abhängige und TSH-unabhängige, die gleiche Pathogenese.

Aufbauend auf die Vorstellungen

- einer eigenen arteriellen Versorgung des Knotens (Nach JOHNSON (1953) bilden 20 - 40 Follikel eine funktionierende Einheit und werden durch 1 Arterie versorgt, Autoradiographische Studien TAYLOR's bewiesen, daß diese zusammenfunktionieren);
- eines chronischen Jodmangels und anderer Noxen;
- dadurch erhöhter TSH-Stimulierung, die zur Hyperplasie der Follikel führt,

teilt er die Knotenentwicklung in der Schilddrüse in 5 Stadien ein:

1. diffuse Pubertätsstruma,
2. gelegentlich toxisches Adenom, sonst diffuse Struma mit einzelnen hyperaktiven Zonen,
3. Knotenbildung, frische Blutungen in den Knoten, Zurückbleiben einer äußeren aktiven Zone,
4. Endstadium mit zur Cyste umgewandelten Knoten, oder Follikelneubildungen,
5. multinoduläre Struma "pudding-stone goiter", entstanden durch fortwährende Wiederholung der einzelnen Stadien.

Gegen die TSH-Stimulierung als ursächlichen Faktor bei der Entstehung des toxischen Adenoms sprechen Beobachtungen von Adenomen nach

Hypophysektomie, die sich wie toxische Adenome verhielten (GURLING 1959, KAPPLER 1959, PAZIANOS 1960, SCHNECK 1966).

Die Entwicklung des autonomen zum toxischen Adenom schildern DOBYNS and LENNON 1948: Im Laufe seines Lebens wächst das Adenom zu einem immer größeren Knoten heran, der entsprechend der Größenzunahme laufend höhere Hormonmengen produziert und dabei die Restschilddrüse in ihrer Funktion fortlaufend weiter unterdrückt, bis das Adenom allein den Gesamtbedarf des Organismus deckt oder gar bei weitem übersteigt.

Der Übergang von kompensierten in dekompensierte toxische Adenome wurde mehrfach beobachtet (BAY 1965, HORST 1965, SCHNECK 1966, LOBO 1965).

Wir machten die umgekehrte Beobachtung bei 2 Patienten. Ein zur Zeit der Erstuntersuchung dekompensiertes Adenom war zwei Jahre später ohne Therapie kompensiert, nach Therapie wurde es wieder dekompensiert. Weiter sprechen nach HORST (1965) das Adenomgewicht, der J¹³¹-Serumwert, die subjektiven Beschwerden, die alle beim kompensierten toxischen Adenom signifikant niedriger als beim dekompensierten toxischen Adenom sind, für eine Entwicklung aus der kompensierten Form.

Pathogenetisch gesichert scheint heute die thyreogene Entstehung des toxischen Adenoms zu sein (KLEIN 1964, FELLINGER 1964, HOFF 1964). GRAB et al. spricht von "Thyreozytenentzügelung". Für die primäre Erkrankung der Schilddrüse sprechen:

die Supprimierbarkeit der Jodaufnahme des Parenchyms beim kompensierten toxischen Adenom,

die TSH-Stimulierbarkeit beim dekompensierten toxischen Adenom,

die Beseitigung der Krankheit nach Enucleation des Knotens.

Unter der Voraussetzung, daß Morbus Basedow und toxisches Adenom klinische Varianten der gleichen Krankheit sind (GRAHAM um 1930, FELLINGER 1964), müßte auch der Hyperthyreose eine primäre Erkrankung der Schilddrüse zugrundeliegen. Tatsächlich ist heute weder mit speziellen Laboruntersuchungen, noch mit klinischen Beobachtungen zu beweisen, ob primär eine Hypophysenerkrankung oder eine Schilddrüsenerkrankung oder ursächlich eine hypothalamische Störung vorliegt (KLEIN 1964)

Der einzige qualitative Unterschied zum M. Basedow, die fast immer fehlende Exophthalmusbildung beim toxischen Adenom, wurde bisher so erklärt:

Der hohe Bluthormonspiegel führt nach den Prinzipien eines Regelmechanismus zu einer Bremsung der Adenohypophyse und damit zu einer Inkretionshemmung des exophthalmusproduzierenden Faktors und des thyreotropen Hormons. Gesichert ist allein, daß beide Faktoren, EPF und TSH im Hypophysenvorderlappen vorhanden, aber nicht miteinander identisch sind (HORSTER et al. 1965). Doch konnte bisher keine sichere Relation zwischen TSH-Gehalt im Serum und Exophthalmus gefunden werden (HORST und ULLRICH 1958, KLEIN 1960).

Die Genese des Exophthalmus ist weitgehend ungeklärt (FELLINGER 1964). Über Exophthalmus bei toxischen Adenomen berichten: COPE et al. (1947), BRUSSELMANN (1962), CAROLI et al. (1964) jeweils ein Fall (letzterer über einen komplexen Fall mit thyreotoxischer Krise, schwerer hämolytischer Anämie und Hepatitis, hohem Antikörpertiter mit gegenüber dem linken Schilddrüsenlappen erhöhter Radiojodaufnahme des rechten Lappens), RAY (1965) 3 Fälle, jedoch mit erhaltener Hypophysenregulation, sog. "Leerlaufadenome", DECOURT et al. (1962) 1 Fall mit kongenitaler Myopie, BÖRNER (1965) 9 Fälle. Wir selbst beobachteten 2 Fälle, davon ein Patient mit Akromegalie und Diabetes mellitus, 1 Patient mit einem seit 25 Jahren bestehenden Exophthalmus, der damals mit Basedowbeschwerden aufgetreten war, die bald wieder verschwanden. Szintigraphisch konnte in beiden Fällen ein toxisches Adenom gesichert werden.

V. HORMONSYNTHESE

Auffällig ist beim toxischen Adenom die häufige Diskrepanz zwischen Klinik und Laborbefunden (SCAZZIGA und LEMARCHAUD-BERAUD 1966, GARNIER et al. 1964, DECOURT et al. 1962, SKILLERN et al. 1962, KLEIN 1960, CONAHEY et al. 1956). Fast beschwerdefreie Patienten können einen stark erhöhten Jodumsatz in der Schilddrüse und pathologischen Hormonumsatz in der Peripherie zeigen, andere mit deutlicher Hyperthyreosesymptomatik haben zuweilen im Normbereich liegende Laborbefunde (auch UTHGENANNNT 1965 und eigene Beobachtungen).

SAVOIE (1961) spricht nur dann von toxischen Adenomen, wenn die exzessive Hormonproduktion durch völlige Unterdrückung des paranodulären Gewebes im Szintigramm nachgewiesen ist. Er wendet sich entschieden gegen die Auffassung FELLINGER's et al. (1960), die szintigraphisch "warme" Knoten mit mehr oder weniger unterdrückter Funktion der gesunden Schilddrüse als toxische Adenome bezeichnen. HORST (1959) und LEMARCHAUD-BERAUD et al. (1963) teilen jedoch die Auffassung FELLINGER's.

Zwischen multiplen toxischen Adenomen und "toxic nodular goiter" wird im allgemeinen eine scharfe Grenze gezogen. DORTA (1960) fand bei der toxischen Knotenstruma verschiedene Grade der TSH- und Trijodthyroninabhängigkeit. Heute würden wir die Fälle darunter mit den gleichen Kriterien der funktionellen Autonomieität wie das solitäre toxische Adenom: Reaktivierung der zuvor unsichtbaren Schilddrüse nach TSH-Injektion, als "multinoduläre" toxische Adenome bezeichnen. Schon SAVOIE (1961) räumt diesen multiplen Adenomen den gleichen nosologischen Rahmen wie den (häufigeren) solitären Adenomen ein. Der Einwand GOLD's (1964), mehr als 2 heiße Knoten könnten im Szintigramm nicht differenziert werden, ist heute nicht mehr berechtigt.

Über multiple toxische Adenome berichten u. a. SCAZZIGA et al. (1966), BAY (1965), MOLNAR et al. (1965), TOVAR (1964) 10 Fälle, UTHGENANNNT (1963), GARNIER (1964). Bei den meisten Autoren vor 1960 ist diese Abgrenzung des toxischen Adenoms von einer Knotenstruma mit klinischer Hyperthyreose noch nicht üblich. Sie stellten die Diagnose "toxic nodular goiter", wenn eine oder mehrere hyperaktive Knoten klinisch eine Überfunktion hervorriefen.

Literaturberichte über "solitary hyperfunctioning Nodules" schließen außer dem toxischen Adenom noch verschiedene Krankheiten ein;

- MILLER:
(1965)
- einen gesunden überfunktionierenden Schilddrüsenlappen mit angeborenem oder erworbenem Fehlen des anderen.
 - einen asymmetrischen prominenten Lappen, der durch seine Masse allein mehr als 125 - 150 % der Umgebung speichert.
 - ein normales Parenchym, umgeben von degenerierten Areen.
- HORST:
(1960)
- einen kugeligen Umbau der Schilddrüse
 - warme Adenome innerhalb gesundem übrigem Parenchym.
- MÜLLER:
(1966)
- eine inhomogene Radiojodspeicherung bei Schilddrüsenkrankheiten mit Autoimmunkörperbildung.
- STEINER:
(1962)
- eine einseitig operierte Schilddrüse, deren teilresezierte Seite eine Reaktivierung nach TSH-Stimulierung zeigt.

Dies ließ den Gedanken aufkommen, ob nicht bei einem Teil der Patienten das T_3 / T_4 (Trijodthyronin zu Thyroxin) - Sekretionsverhältnis zugunsten des Trijodthyronins verschoben ist, des viel wirksameren Hormons der Schilddrüse, bei dem kleine Mengen - ohne die Transportform des Hormonjodes, des PBI¹²⁷ wesentlich zu beeinflussen - bereits große stoffwechselsteigernde Wirkung haben.

HÖFER (1962) fand bei toxischen Adenomen eine biphasische J^{131} -Speicherung über der Schilddrüse, wie auch eine aus zwei Komponenten - vermutlich Thyroxin und Trijodthyronin - zusammengesetzte Verlaufskurve der J^{131} -Plasmakonzentration. Die erhöhte Trijodthyroninausschüttung könnte man sich nach der Theorie HÖFER's erklären: "Die Überführung des Trijodthyronins scheint mit der Depotfunktion des Kolloids, also mit einem längeren Verweilen in der Schilddrüse verbunden zu sein. Ist die Depotfunktion bei relativer Kolloidverminderung eingeschränkt, so wird unfertiges Hormon, nämlich Trijodthyronin, abgegeben". Eine beschleunigte Hormoninkretion führt aber zu einer verkürzten Speicherung des Schilddrüsenhormons im Kolloid.

Bei der Serumchromatographie 1 dekompensierten toxischen Adenoms konnte SHIMAOKA 1963 erstmals ein Überwiegen des Trijodthyronins gegenüber Thyroxin nachweisen. HORST (1965), KLEIN (1963), LEMARCHAUD-BERAUD (1963), SCHNECK et al. (1966) fanden bei chromatographischen Analysen des Plasmas bzw. des Urins keinen erhöhten T_3 -Anteil, manchmal

Spuren von MIT. KAHN et al. stießen auf pathologische Jodproteine bei 2 toxischen Adenomen.

Abgesehen von einigen Ausnahmen (SHIMAOKA 1963, KAHN et al. 1962) konnten also bisher keine inkretorischen Besonderheiten beim toxischen Adenom festgestellt werden. Deshalb erwogen LEMARCHAUD-BERAUD und SCAZZIGA (1963), ob die klinische Überfunktion nicht von einem besonders erhöhten freien Hormonanteil herrührt.

VI. NOSOLOGISCHE KLASSIFIKATION

Der Begriff "toxisches Adenom" ist nicht ganz glücklich gewählt, da die Hyperthyreosezeichen nicht so ausgeprägt sind wie beim M. Basedow, zuweilen auch fehlen können. Dies hat zu Sprachverwirrungen geführt. Kritik an der Bezeichnung "toxisches" Adenom üben u. a. HUBER (1962), UTHGENANNT (1965), LOBO et al. (1965), VAGUE et al. (1965) SCRIBA et al. (1966). BÖRNER (1965) und LOBO et al. (1965) diagnostizierten "Euthyreose" bei sogar 2/3 ihrer toxischen Adenomfälle. Darum grenzen VAGUE und LOBO den 'rein szintigraphischen' Begriff "toxisch" von dem klinischen ab; sie empfehlen die Einteilung in toxische, subtoxische und nicht toxische heiße und in warme autonome Knoten.

.

C SCHRIFTTUM ÜBER DIE BEHANDLUNGSERGEBNISSE DES TOXISCHEN ADENOMS

Literaturberichte über toxische Knotenstruma sind zwar relativ häufig:

ELLER, SILVER, JOHALEM und SEGALI (1960), WERNER, COELHO, QUIMBY (1957), JOHNSON und BEIERWALTES (1955) betonen, daß die Überfunktion ihrer radiojodtherapierten Fälle von einem oder mehreren Adenomen ausging. Genauere Studien enthüllen jedoch, daß Basedowkranke und Exophthalmus in die Diagnose mit eingeschlossen wurden (SKILLERN et al. 1962). Neuere Ergebnisse der Radiojodtherapie bei toxischen Knotenstrumen bringen u. a. FELLINGER, HÖFER, EGERT und VETTER (1961), LAMBERG et al. (1959). Auch hier wurden toxische Adenome nicht von einer hyperthyreoten Knotenstruma mit oder ohne Exophthalmus getrennt. COOK et al. (1955), die über ihre günstigen Erfolge einer erstmals hochdosierten J^{131} -Therapie bei großen Knotenstrumen berichten, hier "toxic adenomatous goiter" genannt, bringen keine Angaben über die J^{131} -Therapie solitärer toxischer Adenome - letztere sind nicht in die Diagnose mit eingeschlossen.

Diese Autoren können in der Besprechung nicht berücksichtigt werden, da deren Behandlungsergebnisse (Komplikationen, Exophthalmusrate, Myxödemquote, Rezidivhäufigkeit) den Therapieerfolgen beim toxischen Adenom nicht entsprechen.

Behandlungsergebnisse über solitäre hyperaktive Knoten sind in der vorliegenden Arbeit auch dann berücksichtigt, wenn TSH- und Suppressionsteste nicht zur Diagnosesicherung herangezogen wurden. Nach Anamnese, Klinik und Therapieerfolg liegen hier sehr wahrscheinlich toxische Adenome vor.

Unter der Fragestellung: Malignität bei szintigraphisch heißen Knoten berichten: GROESBECK (1959) über 13 operierte Fälle, ATTIE (1960) über 16 operierte Fälle, PERLMUTTER und SLATER über 40 operierte heiße Knoten. Letzterer führte bei einigen dieser Fälle Suppressionsteste durch und fand heiße unterdrückbare und heiße nicht unterdrückbare Knoten. Die Autoren gehen nicht auf die Ergebnisse dieser Therapiemethode ein, es interessierte sie hier allein der Wert prophylaktischer operativer Knotenentfernung.

Eine Reihe von Autoren erwähnt Fallzahlen ihrer Klinik über enucle-

ierte und radioresezierte toxische Adenome, doch stehen noch Nachuntersuchungen aus:

Enucleationen: FUCHSIG (1962) 38 Fälle, SCHNECK (1966) 16 Fälle, v. TROITSKAYA (1964) 33 Fälle, BARLIER (1965) 8 Fälle,

Radioresektionen: BARLIER (1965) 60 Fälle fraktioniert therapiert, verabreichte Gesamtaktivität 20 - 70 mCi, SCHNECK et al. (1966) 25 Fälle, OBERDISSE (1960) 16 enucleierte oder radioresezierte toxische Adenome.

I. RADIOJODTHERAPIE DES TOXISCHEN ADENOMS: ERGEBNISSE

TABELLE 1

Autor	Fall- zahl	Schilddrüsen- funktion	zugeführte Aktivität (mCi) Gewebsdosis (rad)	Ergebnisse Knoten szintigraphisch klinisch
Friedell ² 1952	16	Euthyreose 3 "Rezidive"	6-19mCi, $\bar{m}$: 12mCi 0, 15mCi/g Knoten	14 Knoten fort 2 verkleinert
Sheline 1960	5	Euthyreose Euthyreose 1 Hyperthyreose		4 Knoten fort
Skillem ² 1962	21	1 Hypothyreose Euthyreose	28-56mCi, $\bar{m}$: 52 mCi $\bar{m}$: 21 mCi/Knoten	21 Knoten verkleinert
Horst 1960 ¹	35	Euthyreose	10000-30000 rad	alle zu Ende behandelten Fälle sz.+klin. geheilt
1963	83	1 Hypothyreose	$\bar{m}$ = 24 000	6 sz. kompensiert
Bay 1966	102			3 sz. decomp.
Savoie 1961	22	1 Hypothyreose 1 thyreotoxi- sche Krise	15-34mCi 20 000 rad	2? decomp. häufig Restadenome
Decourt 1962	5	Euthyreose	8-30 000 rad $\bar{m}$: 25 000 rad	5 "variable" Ergebnisse, nach weiterer J ¹³¹ Thera- pie oder Op. alle Fälle mit sz. reakt. Schilddrüse
Gilbert- Dreyfuß 1964	25	Euthyreose 1 Hypothyreose	10 000-30000rad $\bar{m}$: ~20 mCi	3 Knoten sz.+klin. fort 12 Knoten sz. allein fort 7 warme, 3 heiße, 12 kalte Restadenome
Ferrini ³ 1964	15	7 Hyperthy- reosen	6,5-26 mCi $\bar{m}$: 13, 2	Kein Erfolg für alle nach- untersuchten Fälle
Tovar 1964	8	6 Euthyreosen 2 Hyperthyre- osen	15 - 25 mCi	4 Knoten sz.+klin. fort, 2 Knoten verkleinert, Schilddrüse reaktiviert

Autor	Fall- zahl	Schilddrüsen- funktion	zugeführte Aktivität (mCi) Gewebsdosis (rad)	Ergebnisse Knoten szintigraphisch klinisch
Molnar ² 1965	12	10 Euthyreos, 1 Myxödem, 1 Hypothy- reose	10-75mCi $\bar{m}$: 25mCi 6 Fälle > 20mCi	3 Teil-SD- 2 Knoten fort 6 Reaktivie- 9 verkleinert rungen, 1 decomp.
Klein 1963 b	30	Euthyreose	fraktioniert 1,4-15mC, $\bar{m}$ 7,7 2,4-22mC, $\bar{m}$ 11 3,9-25mC, $\bar{m}$ 14	Heilung in allen Fällen
Lobo	17	Euthyreose	fraktioniert 1. Dosis 6-10mC 2. Dosis 30% d. Fälle	2 Jahre nach Therapie keine Unterfunktion

- 1 die Angaben beziehen sich auf HORS T (1960 a b), 31 von 35 Fällen wurden nachuntersucht
- 2 hier wurde kein TSH-Test bzw. Suppressionstest zur Diagnosesicherung durchgeführt
SKILLERN (1962) $\bar{m}$: (im Mittel): 4 Monate Nachuntersuchungszeit
MOLNAR (1965) $\bar{m}$: 9 Monate (3 - 18 Monate) nachuntersucht,
9 davon szintigr.
- 3 FERRINI (1964): $\bar{m}$: 9 Monate (7 - 20 Monate) nachuntersucht,
sz. = szintigraphisch, klin = klinisch, komp. = kompensiert, decomp. = de-
kompensiert, re-akt. = reaktiviert, SD = Schilddrüse, OP = Operation,
Th. = Therapie

II. OPERIERTE TOXISCHE ADENOME (Enucleationen)

TABELLE 2

Autor	Fall- zahl	Bemerkungen	Art des Eingriffs	Hypo- thyre- ose	Ar- rhythmie	Nachunter- suchung	
						Zahl	Monate
Sheline 1960	3	erfolgreich mien	Lobekto- mien Enuclea- tionen		?	3	
Horst 1960/63	12	Szintigraph. + klin. Heilung	50 Enucl. 1 einseit. 2 doppel- seitige Resektion.	2 passa- gere	?	53?	- 10 Jahre
Bay 1963/66	102						
Savoie 1961	18	Reaktivierung d. supprim. SD					
Decourt 1962	15	Reaktivierung d. suppr. SD 2 Lappen- hyperplasien 3 kalte Knoten	9 Enuclea- tionen 5 Lobekto- mien 1 Thyreoid- ektomie subtotal		2 von 4 geheilt		$\bar{m}=2\frac{1}{2}$
Garnier 1962	100	Reaktivierung d. supprim. SD	69 Enuclea- 26 partielle 3 totale Lobek. 2 Part. Lobekt. + Enucl. Gegen- seite		11 alle geheilt?	100	
Gilbert Dreyfuß 1963/64	50	klin. Heilung normale PBI- werte	Enuclea- tionen + Lobekto- mien	einige passa- gere	7 von 9 geheilt		

Fortsetzg. der TABELLE 2

Autor	Fall- zahl	Bemerkungen	Art des Eingriffs	Hypo- thyre- ose	Ar- rhythmie	Nachunter- suchung	
						Zahl	Monate
Molnar ⁺⁺ 1965	20	klin. Heilung Reaktivierung d. suppr. SD bei Stich- proben Lobekt.	Enuclea- tionen Thyreoid- ektomien	3	2 von 4 geheilt	11	m; 23
Lobo 1965	8	erfolgreich	Enuclea- tionen	0			- 24

-
- ⁺ Horst/Bay (1963): die Autoren berichten über die gleichen Fälle, deren Ergebnisse hier mitgeteilt sind
- ⁺⁺ Molnar (1965): es wurden einige TSH- und Suppressionsteste durchgeführt. Der Autor berichtet über die Therapieergebnisse des Überbegriffs "hyperfunctioning solitary adenoma".

d. suppr. SD = der supprimierten Schilddrüse, part. Lobekt. = partielle Lobektomien, klin. = klinisch, Enucle. = Encucleationen

Komplikationen der operativen Behandlung:

Nur einige Autoren überblicken die Spätergebnisse nach Operation des toxischen Adenoms. Die Knotenexcisionen der Hamburger Universitätsklinik liegen bis zu 14 Jahre zurück. Bisher wurde kein Fall mit Unterfunktion beobachtet (BAY 1963).

MOLNAR et al. (1965) berichten (bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 23 Monaten) über 3 Unterfunktionen, 2 Patienten waren thyreoidektomiert worden, die dritte Patientin mit einseitiger Lappenresektion zeigte eine Reaktivierung der vorher unterdrückten Schilddrüse.

WILANSKY (1952) bringt einen Fall einer temporären Unterfunktion, die nach Operation eines dekompensierten toxischen Adenoms auftrat. 3 Monate nach partieller Thyreoidektomie war eine erniedrigte Radiojodaufnahme, ein erniedrigstes PBI^{127} und nur schwache Darstellung des geschonten Lappens im Szintigramm beobachtet worden. 6 Monate nach Operation war die Aktivitätsspeicherung und die Aktivierungsverteilung wieder normal.

v. BAY (1965): 6 Tage nach Operation waren die J^{131} -Aufnahmewerte der Schilddrüse und der J^{131} -Serumwert im Unterfunktionsbereich. Nach TSH-Injektion änderte sich die Speicherungshöhe nicht. Nach 3monatiger Substitution von täglich 20 gamma Thybon^R waren die Werte normal (2 Fälle). GILBERT-DREYFUS (1964) fand mehrere passagere Unterfunktionen unter seinen therapierten Patienten.

Rezidiv: bisher wurde noch kein Rezidivfall beobachtet.

Absolute Arrhythmie

MOLNAR (1965), DECOURT (1962) beobachteten die Auswirkungen der Operation auf eine vor Therapie vorhandene Absolute Arrhythmie. Beide finden je 50 % ihrer Fälle ($n = 4$) geheilt.

Ebenso berichtet GILBERT-DREYFUS über Heilungen der Absoluten Arrhythmie nach Operation, 2 von 9 Fällen blieben hier unbeeinflusst.

Die Radiojodtherapie des toxischen Adenoms

I. Dosierung:

Die Dosisberechnung erfolgte entweder nach klinischen Gesichtspunkten wie u. a. Knotengröße, Grad der thyreotoxischen Beschwerden, kardiale Symptome (MOLNAR 1965, KLEIN 1963, ...) oder nach empfohlenen

Dosisberechnungsformeln (HORST 1952, GILBERT-DREYFUS, SAVOIE 1961. .). Hohe Dosierung, 20 mCi pro Knoten oder 20.000 - 30.000 rad wurden allgemein empfohlen (SKILLERN et al. 1962, GILBERT-DREYFUS 1964, SAVOIE 1961, HORST 1960 a/b). SKILLERN et al. verabreichten bei einer J^{131} -Speicherung von z. B. 50 % 40 mCi. um dem Knoten 20 mCi zuzuführen (Knotengröße, Herzsymptome... bleiben hier unberücksichtigt). FRIEDEL (1952) gab annähernd 0,15 mCi/g knotigen Schilddrüsengewebes. Die Gesamtaktivität basiert auf Knotengewicht und Radiojodspeicherungshöhe. Bereits nach der 1. Dosis waren die Ergebnisse ausgezeichnet.

II. Einzelergebnisse:

a. HORST et al. (1960 a/d), 31 Nachuntersuchungen:

Dosis (rad)	Zahl	szintigraphisch geheilt ⁺		klinisch geheilt ⁺		gebessert
30 000	12	12	-	-	12	-
20-30 000	10	8	2	1	9	1
10-20 000	8	2	4	2	5	3
<10 000	1	-	-	1	-	1
Gesamt:	31	22	6	3	26	5

⁺Heilung = klinische Beschwerdefreiheit und fehlende Radiojodaufnahme im Knoten

Durch 2. und dritte Dosen konnten sie in allen Fällen Heilung erzielen.

b. GILBERT-DREYFUS (1964)

Dosis (rad)	Heilung ⁺ (% der Fälle)
30 000	100 %
20 000	60 %
20 000	0 %

+ Heilung = klin. Beschwerdefreiheit, normale Laborbefunde (PBI, GU)
Wiedererscheinen des gesunden Schilddrüsengewebes im Szintigramm.

Fallzahl = 25

10 %: klin. + sz. Knoten verschwunden
30 %: klin. Knoten da
sz. gleiche Speicherung wie die Umgebung
10 %: klin. Knoten da,
sz. höhere Speicherung als die Umgebung
50 %: klin. Knoten da, sz. "kalter" Bezirk
sz = szintigraphisch
klin = klinisch

c. KLEIN (1963 b) erreichte Heilung mit:

1 Dosis bei 11 Patienten (37 %), Dosis 4 - 15 mCi ($7,7 = \bar{m}$)
2 Dosen " 12 Patienten (40 %), Dosis 5 - 22 mCi ($11 = \bar{m}$)
3 Dosen " 18 Patienten (14 %), Dosis 9 - 25 mCi ($14 = \bar{m}$)

d. MOLNAR (1965) (n = 9)

Knoten	n	Szintigramm	n
kleiner	2	Intermediate	3
nicht palpabel	1		
kleiner	4	Normal	6
verschwunden	2		
unverändert	1	Typical	1

Intermediate = J^{131} -Speicherung weder auf den Knoten begrenzt,
noch auf die ganze Schilddrüse verteilt.
Typical = J^{131} -Konzentration allein im Knoten
Normal = normale Aktivitätsverteilung innerhalb der Schild-
drüse (Schmetterlingsfigur)

III. Komplikationen der Radiojodtherapie

a. Unterfunktionen:

Auch bei der Radiojodtherapie wird selten über Unterfunktionen berichtet. HORST (1960) beobachtete ein dekompensiertes toxisches Adenom, bei dem (wie eine szintigraphische Kontrolle zeigte) bereits einige Tage nach Radiojodtherapie die gesunde Schilddrüse reaktiviert war (d. h. also noch große Mengen von Radioaktivität unkontrolliert aufnehmen konnte). Es entwickelte sich eine Unterfunktion.

Bei MOLNAR et al. (1965) trat eine Hypothyreose nach einer Gesamtktivität von 75 mC auf, die wegen persistierender Hyperthyreose und großer Struma in zwei Dosen gegeben wurde. Hier vermutet der Autor einen "low reserve thyroid state" nach langem Bestehen des Knotens. Bei dem 2. Fall handelt es sich vermutlich nicht um ein toxisches Adenom. Nach Therapie eines solitären heißen Knotens speichert nun auch der Lobus pyramidalis schütter Radiojod. Unter TSH-Stimulierung ändert sich das szintigraphische Bild nicht, klinisch dagegen besteht ein Myxödem.

Auch GILBERT-DREYFUS (1964), SAVOIE (1961) erwähnen je einen Patienten mit Unterfunktion nach Radioresektion.

Ein Fall von SKILLERN et al. (1962) mit Unterfunktion, bei dem kurz vor Therapie die Schilddrüse mit TSH stimuliert wurde, ist nicht in dessen Ergebnisbericht über 21 Patienten mit eingeschlossen.

b. Rezidive:

Bei den meisten Autoren fehlen Langzeituntersuchungen. HORST beobachtete bei seiner 10jährigen Therapieerfahrung noch kein Rezidiv. FRIEDEL (1952) dagegen berichtet über 3 Rezidive: 1 Adenom entwickelte sich 1 Jahr nach erfolgreicher Therapie eines solitären Knotens auf der Gegenseite, 2 Adenome 6 und 9 Monate nach Therapie auf der gleichen Seite und verursachten die Beschwerden. Nach der Begriffsbestimmung FELLINGER's (1961) handelt es sich in den letzten beiden Fällen nicht um echte Rezidive.

c. Persistierende Hyperthyreose:

Allein FERRINI (1964) berichtet über persistierende Überfunktion - nach vielen kleinen therapeutischen Dosen - bei allen 7 nachuntersuchten Fällen.

d. Akute Nebenwirkungen:

- α. Mortalität: Bisher ist nur ein Todesfall in der Literatur bekannt; Einige Tage nach einer Therapiedosis von 20 000 rad war ein Patient SAVOIE's im Verlauf einer verschärften thyreotoxischen Krise gestorben.
- β. Bewußtlosigkeit: In der Hamburger radiologischen Klinik war bei einer vor Therapie somnolenten Patientin mit schwerer Thyreotoxikose im Anschluß an die Radiojodtherapie von 20 000 rep eine 8tägige Bewußtlosigkeit aufgetreten, doch erholte sich die Patientin wieder.
- γ. Als weitere Beschwerden nach Radiation werden mäßig schweres Erbrechen, das eine Woche anhielt (SKILLERN 1962), Thyreoiditis, mäßige Exacerbationen der Hyperthyreosesymptomatik angegeben.

D. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. BEOBACHTUNGSGUT

J^{131} -Therapie des toxisches Adenoms in der Radioisotopenabteilung des Riederinstitutes in München:

	Art des toxischen Adenoms				Gesamtfälle
	dek.	komp.	Grenze	multiple	
1961	1	-	-	-	1
1962	-	-	-	-	-
1963	1	1	1	-	3
1964	3	3	4	2	12
1965	15	9	8	2	34
+ 1966	4	7	1	2	14
	24	20	14	6	64

+ 1966 I. Quartal

dek. = dekompensiert

komp. = kompensiert

In unserer Klinik wurden zwischen 1961 und 1966 64 Fälle von toxischen Adenomen der Radiojodtherapie zugeführt. Im letzten halben Jahr wurden 31 Hyperthyreosen, 29 benigne, 12 maligne Strumen und 22 toxische Adenome therapiert. Unsere Patienten waren angehalten, 1/4, 1/2 und 1 Jahr nach Radiojodtherapie zum Radiojodtest zu kommen. Zwischen November 1965 und September 1966 konnte ich diese Kontrolluntersuchungen bei den toxischen Adenomen selbst durchführen. 3 Patienten entzogen sich unserer Kontrolle, ein Patient starb 3 Monate nach der 2. Radiojodtherapie an den Folgen eines Herzinfarktes.

80 Patienten wurden von mir zwischen Juni und September 1966 nachuntersucht. Sie folgten einer schriftlichen Aufforderung oder kamen in diesem Zeitraum von selbst zur Kontrolle.

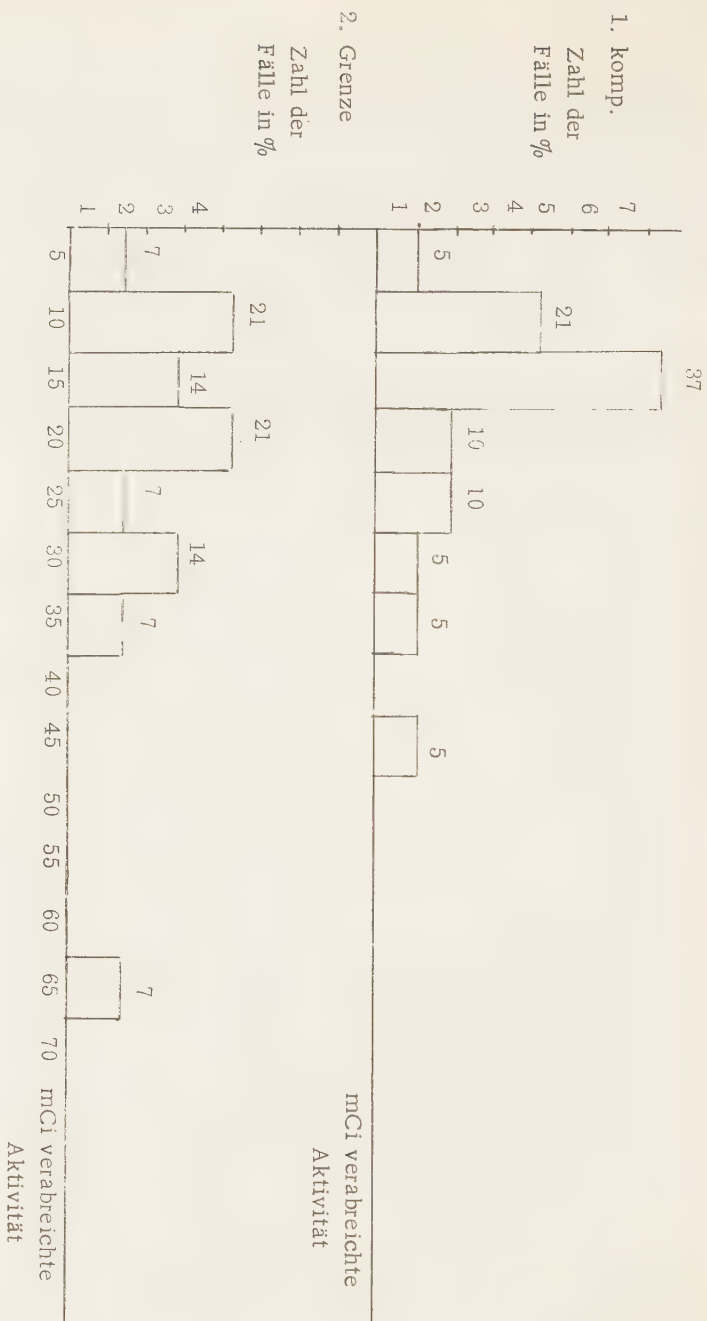
Unsere Patienten stammten aus dem Krebsepidemiegebiet Südbayerns. So

fanden sich öfters neben dem toxischen Adenom noch weitere knotige Veränderungen oder diffuse Vergrößerungen in ein und derselben Schilddrüse.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten zum Zeitpunkt der Therapie betrug 57 Jahre. Auf 4, 5 behandelte Frauen traf ein Mann.

Alter	35-40	40-50	50-60	60-70	über 70 Jahre
Patienten-					
zahl	3	13	16	26	4

Wir verabreichten eine mittlere Gesamtaktivität von 20 mCi. Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 15 Monate.

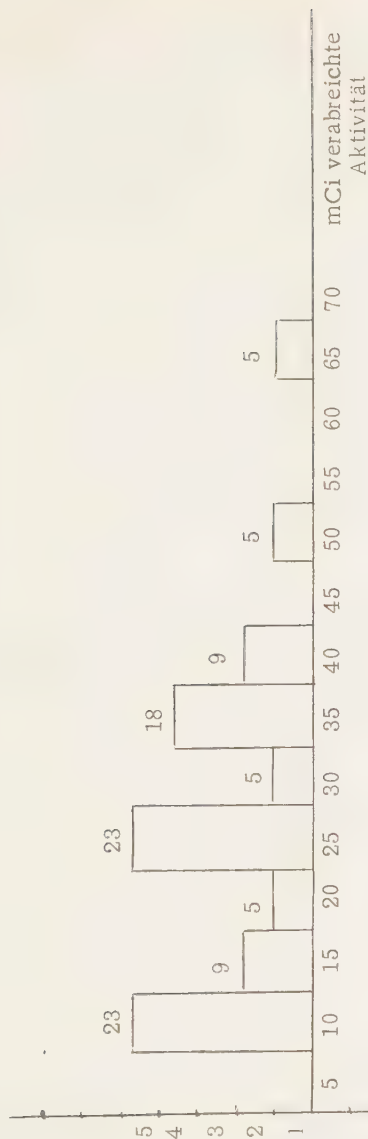


+ die Ordinate gibt zusätzlich die tatsächliche Zahl der Fälle an.

Abb. 4: Verabreichte Aktivität in mCi ^{131}J bei den verschiedenen Arten des toxischen Adenoms (1. = komp., 2. = Grenze; Fortsetzg. siehe S. 41).

3. decomp.

Zahl der
Fälle in %



4. multiple

Zahl der
Fälle in %



+ die Ordinate gibt zusätzlich die tatsächliche Zahl der Fälle an.

Abb. 4. Verabreichte Aktivität in mCi J^{131} bei den verschiedenen Arten des toxischen Adenoms
(3. = decomp., 4. = multiple; 1. und 2. siehe Seite 40).

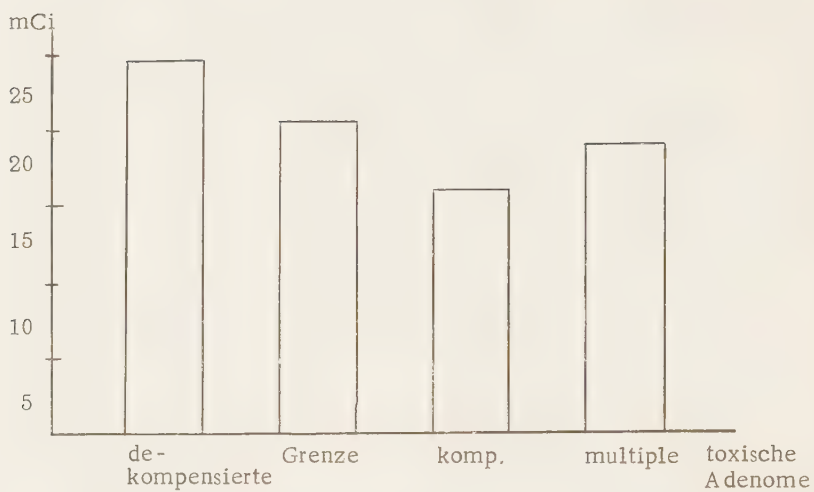


Abb. 5: Verabreichte Gesamtaktivität im Durchschnitt

II. METHODIK DER NACHUNTERSUCHUNG

Die Parameter über den Erfolg der Radiojodtherapie waren im wesentlichen die gleichen, die auch vor der Therapie zur Diagnose führten. Nach ihrer Wertigkeit geordnet:

- das Szintigramm, der TSH- und/oder Suppressionstest,
- die klinische Symptomatik, der Tastbefund; das PBI¹²⁷,
- der Radiojodtest,
- die J¹³¹-Serumgesamtsaktivität,
- das Gesamtcholesterin im Blut.

a. Radiojodtest (FREEDBERG et al. 1949, WERNER et al. 1950, PAPST et al. 1954; BROWNELL 1951, HORST 1953)

6, 24, 48 Stunden nach peroraler Gabe von 50 $\mu\text{Ci J}^{131}$ wurde mit einem Szintillationszähler die Radioaktivität über der Schilddrüse gemessen und in % der verabreichten Aktivität angegeben.

Die untere Grenze der Norm liegt etwa bei 17 % nach 6 Stunden, 30 % nach 24 und 48 Stunden. Eine obere Grenze besteht in unserem Endemiegebiet nicht, typisch für jodavide euthyreote Strumen sind die hohen Plateaukurven. Diagnostisch für eine Überfunktion verwertbar sind der frühe Zeitpunkt des Maximums der Radiojodspeicherung, ein daran anschließender signifikanter Speicherungsabfall und eine erhöhte Serumgesamtsaktivität. Nach Therapie sind diese Kriterien auf Grund eines posttherapeutisch verkleinerten Hormonjodpools nicht mehr spezifisch.

b. Serum J¹³¹ nach 48 Stunden (SILVER et al. 1952, FELLINGER et al. 1953)

48 Stunden nach J¹³¹-Gabe wurde die Gesamtsaktivität im Serum mit einem kombinierten Zähl- und Integriergerät mit automatischer Steuerung und daran angeschlossenen Szintillationszähler mit Bohrlochkristall als Strahlendetektor 1 Minute lang gemessen und in % der verabreichten Aktivität angegeben. Normalwerte: unter 0,3 %/1 Serum.

c. Szintigraphie (ALLEN, LIBBY und CASSEN 1951)

6 - 48 Stunden nach Radiojodgabe wurde die Verteilung der Radioaktivität über der Schilddrüse in Form eines Szintigramms aufgezeichnet.

Solitäre Aktivitätsanreicherungen sind auf ein persistierendes toxisches Adenom verdächtig. Aktivitätsausparungen finden sich unter anderem auch bei erfolgreich zerstörten heißen Knoten. - Wir verwendeten zur Szintigraphie seit 1965 hauptsächlich den Magnascanner V von Picker (ein Scanner, dessen Szintillationssonde mit verschiedenen ausrüstbaren Kollimatoren versehen werden kann. Neben der Wiedergabe der Impulsverteilung als Photoscan erlaubt das Gerät die gleichzeitige Schreibung eines Colorscans, in dem die verschiedenen Impulshöhen neben der Strichdichte noch zusätzlich farbig differenziert werden).

Für die Routinediagnostik bevorzugten wir den Grobkollimator mit 85 Bohrungen und aus Vergleichsgründen behielten wir diese Einstellung auch bei Kontrolluntersuchungen bei.

Wie wichtig die Leistungsfähigkeit der technischen Ausrüstung für die Diagnose "toxisches Adenom" ist, zeigt das sprunghafte Ansteigen der therapierten toxischen Adenome in den Jahren 1965, 1966 seit Benutzung des Picker Magnascanners.

d. Suppressions- und TSH-Test (COPE et al. 1947, PERLMUTTER et al. 1956, HORST 1953/54-56, EINHORN et al. 1959, SHELIN 1960, SAVOIE 1961, BASCHIERI 1963, MILLER 1965, GREER et al. 1954)

Der Radiojodspeicherungstest und die Szintigraphie wurden nach 5tägiger Medikation von je 50 - 100 μ g Trijodthyronin-hydrochlorid (Thybon^R) bzw. nach 5tägiger Injektion von je 100 E thyreotropem Hormon (Thyreostimulin Organon^R) wiederholt. Wir gaben anschließend an die letzte TSH-Injektion peroral 50 μ Ci J¹³¹ und führten immer 6 Stunden später das Szintigramm durch.

Nach Therapie wurde dieser Test in Zweifelsfällen zur Klärung der Knotenausschaltung angewandt.

e. Aktivitätsbelegung im toxischen Adenom

Vor und nach Therapie wurde das Maximum der Radioaktivität im Gebiet des toxischen Adenoms pro Flächeneinheit einerseits mit einem focussierenden Kollimator direkt gemessen, andererseits aus der Farbabstufung errechnet und zu dem Impulsmaximum im gesunden Schilddrüsengewebe in Proportion gesetzt. Eine von mir durchgeführte Profilmessung über beiden Schilddrüsenlappen mit einem speziellen Schlitzkollimatoreinsatz des Picker Magnascanners und mit anschließender Planimetrie der Flächen hat sich als zusätzliche Verlaufskontrolle nicht bewährt.

f. Proteingebundenes Jod¹²⁷ (STARR et al. 1950, KLEIN 1954)

Die chemische Hormonjodanalyse im Blut nach BARKER (1951) gibt die organischen Jodverbindungen an. Normalwerte 3,2 - 7,2 μ %. Im Normbereich liegende PBI-Werte schließen beim toxischen Adenom eine Hyperthyreose nicht aus, erhöhte und erniedrigte Werte sind mit Einschränkungen für eine Hyper- bzw. Hypothyreose beweisend.

Allgemeine Fehlerquellen: erhöhtes PBI:

Organische Jodverbindungen exogenen + endogenen Ursprungs (u. a. idiopathische Hormontransportstörungen, Jodpolypeptidinkretion nach Röntgen- und Radiojodbehandlung der Schilddrüse, Jodfehlverwertung ...), Rückstoßphänomen bei plötzlichem Absetzen antithyreoidaler Medikamente, Schwangerschaft oder Östrogenbehandlung, hepatobiliäre Störungen (Verschlußikterus, akute Hepatitis, Parenchymschaden).

erniedrigtes PBI:

Iatrogen (antithyreoidale Medikamente, z. T. Schilddrüsenhormonzufuhr, Androgene, Salicylate, Cortisol...) idiopathische abnorme Bindungen des Schilddrüsenhormons an Eiweiß, Nephrosen, schwere Enteropathien, massive Höhlenergüsse, Dysproteinämien, z. B. bei Lebercirrhosen.

Verschiebungen des PBI innerhalb des Normalbereiches:

Akromegalie, Cushing Syndrom, Anorexia nervosa, Fieber, chron. Entzündungen (VANNOTTI 1960, 1964, KLEIN 1960, SCAZZIGA et al. 1966)

Spezielle Fehlerquellen beim toxischen Adenom:

Verschiebung des T_3/T_4 -Inkretionsverhältnisses zu Gunsten des T_3 , Übergangsphase zwischen weitgehender Knotenausschaltung und noch fehlender Schilddrüsenaktivierung, vorübergehende Schwankungen des PBI-Wertes ohne deutliche Ursache (siehe S. 136).

g. Gesamtcholesterin im Serum (PETERS et al. 1950, SANDHOFFER et al. 1966)

Weniger die absoluten Einzelwerte sondern die Änderung nach Therapie gegenüber einem früher ermittelten Wert sind von Bedeutung (ROBERDISSE 1965, KLEIN 1965). Werte über 350 mg % sind nach KLEIN vor allem bei jüngeren Patienten auf eine Hypothyreose verdächtig während Werte von 250 mg % eine solche weitgehend ausschließen.

Physiologische Variation: ältere Leute haben einen bedeutend höheren Cholesterinspiegel als jüngere, ebenso Frauen einen wesentlich höheren als Männer, bei fettreicher Ernährung höher als bei fettarmer; während der Gravidität erhöht.

Pathologische Erhöhungen: Myxödem, (Lipoid-)Nephrosen, schwerer Diabetes, Urämie, Xanthomatose, Lipämien, Glykogenspeicherkrankheit, M. Buerger, Lebererkrankungen (biliäre, xanthomatöse Cirrhose, postoperativer Chole-
dochusverschluß, Ikterus).

h. Klinische Symptomatik

- α . objektive Symptome wie Gewichtsveränderung, Herzfrequenz, Blutdruck, Tastbefund, Hautbeschaffenheit,
- β . subjektive Beschwerden wie Reizbarkeit, Depressionen, Schlaflosigkeit, Antriebslosigkeit, Ermüdbarkeit, Durchfall, Wärmeintoleranz, Herzpalpationen, Atem- und Schluckbeschwerden.

III. INDIKATION ZUR RADIOJODTHERAPIE

SCHEER (1965) setzt das Mindestalter der Patienten für die J^{131} -Therapie auf 20 Jahre fest - SHELIN et al. (1960), ebenso STANBURY (1964) auf 25 Jahre - MARTINI (1955): 25 - 30 Jahre - ZUKSCHWERDT, HORST (1962), ebenso GARNIER (1964), OESER et al. (1961): 30 Jahre - FELLINGER (1960), KLEIN (1963), OBERDISSE (1963), JOHN et al. (1965): 35 - 40 Jahre, CRILE et al. (1965) empfehlen die Radiojodtherapie bereits im Kindesalter.

Als Indikation wurde angesehen:

1. dekompensierte toxische Adenome mit oder ohne Beschwerden,
2. kompensierte toxische Adenome bei klinischen Beschwerden.

Die Operation wurde empfohlen bei:

1. Fällen mit großen Adenomen und ausgeprägten regressiven Veränderungen im Zentrum,
2. Frauen im geschlechtsfähigen Alter und Kinderwunsch.

Kontraindikationen zur Radiojodtherapie:

Frauen während der Schwangerschaft,

toxische Adenome mit auf Malignität verdächtigen "kalten" Bezirken im umgebenden Schilddrüsengewebe,

Jugendliche und Kinder behandeln wir bisher nicht.

Kontraindikationen zur operativen Behandlung:

alle toxischen Adenome mit erhöhtem Operationsrisiko (Herzinsuffizienz, höheres Alter, schwere Hyperthyreosezeichen).

IV. DURCHFÜHRUNG DER RADIOJODTHERAPIE

Der Patient trinkt einen Becher Aqua dest. aus, in dem sich das Radiojod befindet. Eine Ruhigstellung des Kranken ist nicht nötig, doch wird aus Strahlenschutzgründen die Behandlung stationär durchgeführt.

Die geringe Reichweite der therapeutisch wirksamen β -Strahlen, die reaktive Blockierung der Radiojodaufnahme des gesunden paranodulären Parenchyms durch exogene Schilddrüsenhormonzufuhr erlaubt eine selektive Zerstörung des toxischen Adenoms. Man spricht von "Radioelimination, Radioresektion" des Knotens.

Mit 90 % ist die β -Strahlung, mit 10 % die γ -Strahlung an der absorbierten Dosis beteiligt. Durch die große Reichweite der γ -Strahlen erfolgt eine geringe Mitbestrahlung der gesunden Schilddrüse. Die maximale Reichweite für die β -Strahlen des J^{131} -Isotops beträgt 2,6 mm (HORST 1951), die durchschnittliche Reichweite 0,8 mm im Gewebe.

a. Dosierung:

Nachdem die guten Therapieergebnisse von COOK et al. (1955), HORST et al. 1960 mit hoher Dosierung bei multiplen toxischen Knoten bzw. beim toxischen Adenom bekannt wurden, verabreichten wir in den letzten Jahren im allgemeinen 30 000 rad.

Niedrigere Dosierung bekamen:

1. toxische Adenome mit stark atrophischem paranodulären Gewebe. Nachweis: Ungenügende Reaktivierung des ruhenden Schilddrüsenkörpers nach TSH-Stimulierung.
2. toxische Adenome, die diagnostisch nicht einwandfrei gesichert werden konnten. Sie erhielten Hyperthyreosedosen unter Thybonschutz.
3. toxische Adenome, die nicht als solche erkannt wurden. Sie erhielten die für Hyperthyreosen übliche Dosis ohne Thybonschutz.

b. Dosisberechnung:

Sie erfolgte nach der von DOERING (1957) angegebenen Formel:

$$\text{Radioaktivität in mCi} = \frac{\text{Gewebsdosis (rad)} \times \text{Adenomgewicht (g)}}{165 \times \text{eff. HWZ (d)} \times \text{max. } J^{131}\text{-Aufnahme(\%)}}$$

Dazu wurde das Adenomgewicht nach dem Tastbefund und dem szintigraphischen Bild geschätzt, das Maximum der Radiojodspeicherung unter Suppressionsbedingungen gemessen und die effektive HWZ durch semilogarithmische Auf-

tragung nach dem Maximum als Funktion der Zeit ermittelt.

Fehlerquellen:

α . Adenomgewicht

HOPPE und MEIßEL (1965) empfehlen für kugelförmige toxische Adenome die Formel:

$$V = r^3 \cdot 4,19 \left(\frac{4}{3} \pi = 4,19 \right),$$

für Ellipsoide die entsprechende Volumenformel, aufgelöst in

$$V = E \cdot Q \cdot 0,66$$

(V = Volumen, E = Ellipsenfläche, Q = Flächenquerschnitt).

Damit wird der Fehler entsprechend geringer.

Irreguläre Adenomformen können nur grob geschätzt werden.

β . effektive Halbwertszeit

Mehrphasische Speicherkurven müssen bei der effektiven HWZ-Ermittlung berücksichtigt werden, um vor allem eine Überdosierung zu vermeiden (FRIEDEL 1952, NUMBERGER 1961).

γ . Strahlensensibilität des Adenoms

Die unterschiedliche Aktivitätsverteilung im Adenom hängt vom Adenomtyp ab, weiter von cystischen Umwandlungen (deren Flüssigkeit absorbiert ungenutzt einen Teil der Strahlung); (DECOURT et al. 1962), weiter von der individuellen Strahlenempfindlichkeit.

δ . Maximale J^{131} -Speicherung

Da die maximale J^{131} -Speicherung (wie auch die eff. HWZ) unter der Therapiedosis nicht die gleiche wie im Radiojodtest ist, entstehen weitere Fehlerquellen (MILLER, SHELIN 1951).

Diese Faktoren haben aber beim toxischen Adenom nicht die gleiche Bedeutung wie bei den übrigen Hyperthyreoseformen. Es darf nach KLEIN (1963), OBERDISSE (1963) sogar ungestraft hoch dosiert werden. Doch mögen ungenügende Therapieerfolge nach einer Dosis von 30 000 rad auf Fehlschätzungen wie zu niedrig geschätztes Adenomgewicht und auf den unterschiedlichen biologischen Aufbau der Adenome zurückzuführen sein.

c. Schilddrüsenmedikation:

Zur Ruhigstellung der gesunden Schilddrüse gaben wir in den letzten Jahren einschleichend 8 Tage lang bis zum Therapietag und ausschleichend 1 1/2 Monate lang nach dem Therapietag 60 - 120 μ Thybon. Wir bevorzugten eine hohe Dosierung, wenn die Patienten es vertrugen. Diese Medikation führten wir auch bei dekompensierten toxischen Adenomen durch, trotz der hohen Hormonproduktion, um die Reaktivierung der gesunden Schilddrüse zu verhindern (ebenso HORST 1960). Bei 1 dekompensierten Adenomfall mit Thyreotoxikose konnte kein Thybon^R verabreicht werden. Um den Nebenwirkungen des Thybons^R zu begegnen und die Zeit bis zum Eintreten der ersten subjektiven Besserung zu überbrücken, gaben wir gern Sedativa.

d. Bei 28 Patienten führten wir außerdem Kontrollszintigramme kurz nach Therapie durch, um die fehlende Radiojodaufnahme der gesunden Schilddrüse zu überprüfen.

V. ERFOLGE UND ERGEBNISSE DER RADIOJODTHERAPIE

Unsere Patienten wurden im Durchschnitt 15 Monate nach J¹³¹-Therapie nachuntersucht. Die kürzeste Nachuntersuchungszeit beträgt 5 1/2 Monate (1 Fall), die längste 52 Monate; hier folgte allerdings ein halbes Jahr später die operative Knotenentfernung.

TABELLE 3

Szintigraphisch Anzahl der Fälle (n = 57) ⁺				Klinisch Anzahl der Fälle (n = 57) ⁺		
geheilt	komp.	Grenze	dekomp.	geheilt	gebessert	kaum gebessert
34	15	6	2	41	16	-
				(45)	(12)	-

⁺ 4 Patienten nicht mit eingerechnet: 1 Heilung durch Operation, 1 in-
zwischen erneut therapierte Patientin, 1 Todesfall vor einem Kontroll-
test nach 2. Therapie, 1 erfolglose Therapie durch iatrogene Jodver-
seuchung kurz vor Therapie.

darunter sind 2 Hypothyreosen (durch falsche Therapiemethodik ent-
standen), 1 Rezidivfall 1 1/2 Jahre nach 2. Therapie und Heilung.

TABELLE 4

Nach 1. Dosis (rad)	Fall- zahl	Szintigraphisch			de- komp.	klinisch			gesamt geheilt
		ge- heilt	komp.	Grenze		ge- heilt	ge- bessert	kaum gebessert	
30 000	27	19	3	2	3 ^o	18(21)	7(4)	2 ^o	3/4
25 000	7	6	-	1 ⁺	-	7	-	-	
20 000	11	5	5	-	1	8(9)	3(2)	-	1, 2
15 000	4	1	2	1	-	2	2	-	1, 4
10 000	5		2	2	1 ^{oo}	1	3	1 ^{oo}	0
	54			12	5				

^o hier war eine 2. Therapiedosis nötig; ^{oo} Heilung durch Operation

⁺ 1 kugeliges Anteil eines irregulär geformten toxischen Adenoms wurde zer-
stört.

TABELLE 5

Art des tox. Adenoms (n = 61)	Szintigraphisch			klinisch			
	a) hypo- fixant	b) iso- fixant	c) hyper- fixant	geheilt subj.	gebessert objektiv	gebessert subj.	gebessert objektiv
dekomp.	10	6	6	a:8 b:5 c:3	a:10 b: 6 c:3	a:2 b:1 c:3	-- -- c:3
Grenze	8	2	4	a:6 b:1 c:2	a:9 b:1 c:2	a:2 b:1 c:2	-- b:1 c:2
komp.	6	2	11	a:5 b:2 c:4	a:6 b:2 c:4	a:1 -- c:7	-- -- c:7
multiple	2	1	3 2 1'	a:2 b:1 c:2	a:2 b:1 c:2	-- -- c:1	-- -- c:1
	26	11	24	41	47	20	14

* 2 = bei 2 bilokulären toxischen Adenomen je 1 autonomer Knoten zerstrahlt.

' 1 = 1 trilokuläres toxisches Adenom nach Therapie sz. fast unverändert.

Erläuterungen:

In den Zahlenangaben sind auch toxische Adenome mit eingeschlossen, die (zunächst) als Hyperthyreosen therapiert wurden (n = 5), oder, als toxische Adenome erkannt, dennoch Hyperthyreosedosen erhielten (n = 5).

a) hypofixant: keine Radiojodspeicherung im Szintigramm

b) isofixant: gleichhohe Radiojodspeicherung im Gebiet des toxischen Adenoms wie in der Umgebung

c) hyperfixant: höhere Radiojodspeicherung im toxischen Adenom als in der Umgebung.

Die Heilung des toxischen Adenoms wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Klinische Beschwerdefreiheit; Wiedergewinn des ursprünglichen Gewichtes, Normalisierung der Herzfrequenz und der Leistungsfähigkeit, des Appetits und des Stuhlgangs, des Wärme-/Kälteverträglichkeitsgrades, bei monosymptomatischen Beschwerden Normalisierung des betreffenden Symptoms,
2. Verschwinden der knotenförmigen Aktivitätsanreicherung im Szintigramm. Häufig verbunden mit einer Normalisierung des Tastbefundes,
3. Reaktivierung der gesunden Schilddrüse, Zerstrahlung des toxischen Adenoms,
4. normales PBI¹²⁷.

Leider war im Einzelfall klinisches Bild und szintigraphische Knotenaus-schaltung nicht immer entsprechend. Es waren alle Übergänge von klinischer Heilung bei persistierendem toxischen Adenom und fehlender Reaktivierung des paranodulären Gewebes bis zu klinischen Beschwerden bei sicherer Zerstrahlung des Adenoms zu finden.

Bei szintigraphisch sicher zerstrahlten Adenomen darf auch klinisch eine Heilung angenommen werden. Dadurch verbessert sich die Zahl der klinischen Heilungen der TABELLE 3 auf 45 Patienten (siehe Zahlen in Klammern).

Da es sich bei dem Krankengut vorwiegend um ältere Patienten handelte, waren häufig Zweitkrankheiten vorhanden wie Coronarinsuffizienz, Arteriosklerose, Parenchymschaden (Herzinfarkt, dekompensiertes Herz, Mitralinsuffizienz), Hypertonie; aber auch Ulcusdisposition, Colitis ulcerosa, vegetative Labilität seit Kindheit u. a.

Vor allem bei szintigraphisch kompensierten toxischen Adenomen mit subjektiv geringen Beschwerden bei gleichzeitiger klinischer Euthyreose und normalem PBI war die Differentialdiagnose zwischen hyperthyreotischen Restsymptomen und extrathyreoidaler Ursache der subjektiven, aber z. T. auch objektiven Symptome besonders schwierig.

Da erst Langzeituntersuchungen eine Heilung beweisen können, wurde hier nicht von einer generellen Heilung gesprochen, sondern szintigraphischer und klinischer Erfolg getrennt aufgeführt (TABELLEN 3, 4, 5).

Patienten mit stationärer gleichmäßiger Aktivitätsverteilung in beiden Schilddrüsenlappen, bei normalem PBI und klinischer Beschwerdefreiheit (oder höchstens geringfügigen Beschwerden) wurden als geheilt betrachtet,

In Zweifelsfällen wurde die Knotenausschaltung unter TSH- oder Trijodthyroningabe geprüft, soweit praktische Ärzte und Patienten mittaten.

Ordnung des Patientengutes:

Der verschiedene, entweder kompensierte oder dekomensierte Funktionszustand beim toxischen Adenom legte es nahe, auch die Therapieergebnisse darnach zu unterteilen. Da aber die Zahl der Fälle mit weder völlig dekomensierten toxischen Adenomen, noch mit deutlicher Schilddrüsendarstellung groß war, ordnete ich diese zu einer eigenen Gruppe zusammen, nicht zuletzt, damit die Therapieergebnisse der wirklich dekomensierten toxischen Adenome nicht verfälscht werden.

Bei diesen an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen speicherte das paranoduläre Gewebe nur sehr schütter oder deutlich erkennbar bis zu 3 cm² Radiojod. Die Übergänge zwischen diesen Gruppen sind fließend.

Eine 4. getrennt aufgeführte Gruppe enthält die multiplen toxischen Adenome. Zwar liegt die Schilddrüse hier manchmal im kompensierten, manchmal im dekomensierten Zustand vor. Sie dennoch eigens abzuhandeln, schien mir wegen der Besonderheit und Seltenheit dieser Fälle gerechtfertigt. Doch wegen der geringen Zahl von 6 Patienten eignet sich diese Gruppe nicht zum statistischen Vergleich.

Wie aus obigem Text hervorgeht, war das Szintigramm ein wesentlicher Schwerpunkt bei der Erfolgsbeurteilung der Radiojodtherapie.

Fehlerquellen bei der Auslegung des szintigraphischen Befundes:

Vergleich von Szintigrammen, die mit verschiedener Technik aufgenommen wurden (z. B. mit dem Szintigraph von Picker oder von Siemens, mit verschiedenen Kollimatoren des gleichen Apparates),

subjektive Elemente bei der Einstellung eines Szintigramms, bei seiner Interpretation,

unterschiedliche Qualität der Szintigramme wie Schärfe der Abgrenzung des Schilddrüsenbildes, im besonderen des toxischen Adenoms von der Umgebung, oder der Schilddrüsengröße von den durch Streustrahlung (Nulleffekt) bedingten Strichmarken.

Bei mehreren solitären dekompenzierten toxischen Adenomen konnte selbst die Lage des Knotens im Szintigramm (nach TSH-Injektion oder therapeutischer Reaktivierung des gesunden Parenchyms) wie rechter oder linker Lappen, cranial oder kaudal, vor allem bei im Tastbefund paramedianen Knoten, nicht eindeutig geklärt werden.

In anderen Fällen waren Differenzen da zwischen dem mit Lichtvisier auf das Szintigramm projizierten Knoten und dem Ort der knotigen Aktivitätsanreicherung.

Dazu Beispiele:

Bei Patient Nr. 7 (TABELLE 19) fiel der nach dem Tastbefund eingezeichnete Knoten auf funktionsstumes Gewebe, doch verkleinerte sich dieser Knoten nach Radiojodtherapie des gesicherten toxischen Adenoms.

Bei Patient Nr. 16 (TABELLE 17) mit dekompenziertem toxischem Adenom und paramedian tastbarem Knoten war nicht zu entscheiden, ob der sich im TSH-Szintigramm auf niedrigere Aktivität projizierende Tastbefund wirklich mit dem toxischen Adenom übereinstimmte und hier ein Leerlaufphänomen bedeutete, oder ob das Adenom dem funktionell aktiven Gewebe in der Umgebung entsprach.

Die Ausschaltung solcher Fehlerquellen ist jedoch Voraussetzung für die Beurteilung einer erfolgreichen Knotenzerstörung. Einen größeren Teil dieser Fehlerquellen hätten wir heute mit besserer Methodik und größerer Erfahrung eliminieren können.

Differentialdiagnose einer gleichhohen Aktivitätsanreicherung im Adenom wie im paranodulären Gewebe:

1. Restadenom ohne Krankheitswert (narbendurchsetztes, cystisches Adenom,
2. aktives toxisches Adenom, das auf Grund seines höheren Jodumsatzes zum Teil bereits "leergelaufen" ist,
3. teilzerstörtes toxisches Adenom,
4. zerstrahltes toxisches Adenom mit Projektion paranodulären vollständig reaktivierten Gewebes auf das Gebiet des ausgebrannten Knotens.

Differentialdiagnose eines kalten Knotens am Ort des ehemals toxischen Adenoms:

1. zerstrahltes toxisches Adenom,
2. heißer Knoten mit Leerlaufphänomen,
3. theoretisch auch: Malignom im Knoten (z.B. strahleninduzierter Krebs) oder in dessen Umgebung.

Ein TSH- oder Suppressionstest kann häufig die Diagnose klären.

1. Dekompensiertes toxisches Adenom (22 Fälle, Abb. 28/30/31).

a. J¹³¹-Speicherung

Wie Abb. 21 zeigt, liegen die Mittelwerte der J¹³¹-Speicherung nach Therapie deutlich niedriger als vor Therapie. Die großen Standardabweichungen und die Anzahl der Fälle innerhalb der Vertrauensgrenzen schränken die Bedeutung des Mittelwertes jedoch erheblich ein. Statistisch läßt sich bei der J¹³¹-Speicherung nach 6 Stunden mit 0,01 % Irrtumswahrscheinlichkeit, nach 24 Stunden mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit ein Unterschied zwischen den Meßwerten vor und nach J¹³¹-Therapie sichern (TABELLE 7).

Die Verteilung des Maximums der J¹³¹-Aufnahme vor und nach Therapie bringt Abb. 22, sowie die Änderung der durchschnittlichen Speicherrhöhe, bezogen auf den Zeitpunkt des Maximums:

Vor Therapie erreicht die knappe Hälfte der Patienten bereits nach 6 Stunden das Speicherrmaximum, die andere Hälfte verteilt sich ungefähr gleichmäßig auf ein 24 Stunden- und 48 Stunden-Maximum. Nach Therapie haben ca. ein Fünftel der Patienten ein 6 Stundenmaximum, fast die Hälfte hat eine normale J¹³¹-Speicherung, ein Drittel der Patienten ein 24 Stundenmaximum mit durchschnittlich 7 % Speicherrabfall bis zur 48. Stunde hin.

Vor Therapie ist die Geschwindigkeit des Jodverlustes bis zur 48. Stunde hin nach einem 6 Stundenmaximum mit 26,5 % / 42 Stunden bedeutend größer als nach dem 24 Stundenmaximum mit 8,5 % / 24 Std. KLEIN (1960) konnte bei seinen hyperthyreoten Knotenkröpfen keine Abhängigkeit des Jodverlustes vom Zeitpunkt der maximalen Radiojodspeicherung finden.

Einfluß der Größe des toxischen Adenoms auf den Speicherrverlauf:

Bei den großen Adenomen mit 16 cm² - 30 cm² Fläche im Szintigramm überwiegt prozentual die hyperthyreote Speicherrform nach GILBERT-DREYFUS (1960) mit Speicherrabfall bereits 6 Stunden nach J¹³¹-Aufnahme.

Adenomfläche zwischen 16 - 30 cm ² (n = 11)	Adenomfläche zwischen 4 - 16 cm ² (n = 11)
---	--

8 Patienten mit Kurventyp A
1 Patient mit Kurventyp B
2 Patienten mit Kurventyp C

4 Patienten mit Kurventyp A
3 Patienten mit Kurventyp B
3 Patienten mit Kurventyp C

Bei den kleineren dekompensierten toxischen Adenomen überwiegen die normale Radiojodaufnahme und ein Speicherungsabfall erst nach 24 Stunden.

Kurventyp A = Maximum der Jodaufnahme nach 6 Stunden, anschließender Kurvenabfall.

Kurventyp B = Maximum der Jodaufnahme nach 24 Stunden, anschließender Kurvenabfall.

Kurventyp C = Maximum der Jodaufnahme nach 48 Stunden.

Nach Therapie verteilen sich die 3 Speicherungstypen ungefähr gleichmäßig auf die erste Hälfte der Patienten mit vormals großen Adenomen;

Große Adenome (siehe oben) $n = 10^+$ Kleinere Adenome ($n = 10$)

4 Patienten mit Kurventyp A

2 Patienten mit Kurventyp A

3 Patienten mit Kurventyp B

2 Patienten mit Kurventyp B

3 Patienten mit Kurventyp C

6 Patienten mit Kurventyp C

Bei der zweiten Hälfte der Patienten mit kleineren Adenomen vor Therapie überwiegt die normale Speicherkurve.

⁺ je 1 Fall wurde wegen durch Jodmedikation verfälschten Speicherungswerten nicht berücksichtigt.

Zuverlässigkeit der Beurteilung des Therapieerfolges allein aus dem Speichungsverlauf der Schilddrüse:

Eine unauffällige Jodspeicherung und ein unauffälliges Plasmatal J^{131} als Ausdruck der Hormonphase hat Patient Nr. 11 bei der Kontrolluntersuchung ein halbes Jahr nach Therapie, gleichzeitig mit dem klinischen Bild einer Hyperthyreose, mit einem PBI^{127} von $9,0\%$ und einem dekompensierten toxischen Adenom im Szintigramm. Eine beschleunigte Jodaufnahme mit Maximum bereits nach der 6. Stunde bei klinischer und szintigraphischer Heilung des toxischen Adenoms bei Patientin Nr. 14. Gleichzeitig besteht ein niedriges PBI^{127} mit $2,1\%$ im Serum.

Bei Patientin Nr. 15 mit klinisch nicht eindeutiger Hyperthyreose (14 Tage vor der Kontrolluntersuchung hat ein Todesfall die Patientin schwer getroffen) fällt der starke Kurvenabfall nach 6 Stunden, der stark erhöhte J^{131} -Serumwert mit $4,19\%/1$ Serum, bei normalem PBI^{127} -Wert mit $4,0\%$ im Serum auf. Die Radiojodbefunde haben sich gegenüber vor Therapie nicht wesentlich geändert, außer einer erniedrigten Speicherungshöhe. Im Szintigramm dagegen ist die Schilddrüse größtenteils reaktiviert; das Cholestera-

ist von 147 mg% auf 292 mg % gestiegen, die Herzfrequenz von 102 auf 68/min abgefallen.

Beurteilung einer Unterfunktion aus der Höhe der Radiojodspeicherung nach Therapie:

Bei Patientin Nr. 17 mit klinischer Unterfunktion, die mit täglich $3 \times 20 \mu$ Thybon^R substituiert wird, liegen auch die Speicherungswerte mit 12 % nach 6 Stunden, 12,6 % nach 24 Stunden und 16 % nach 48 Stunden im Unterfunktionsbereich, auch das PBI^{127} im Serum ist mit $2,8 \mu$ pathologisch.

Problematischer sind 3 Fälle (Nr. 4/II/19). Hier sind die toxischen Adenome funktionell aktiv, wie durch den Suppressionstest bzw. TSH-Test bewiesen werden konnte, die Schilddrüse ist noch nicht - oder nur ungenügend - reaktiviert, jedoch liegen die Jodaufnahmewerte im Unterfunktionsbereich oder an der Grenze zur Unterfunktion, die PBI^{127} -Werte schwanken zwischen Werten im Unterfunktionsbereich (Nr. 19 mit PBI^{127} von $2,4 \mu$) und im Überfunktionsbereich (PBI^{127} von $9,0 \mu$ Nr. 11) oder Normbereich (Nr. 4 mit PBI^{127} von $4,8 \mu$). Klinisch war in keinem Fall ein Anhaltspunkt für eine Unterfunktion da, Fall Nr. 11 hat im Gegenteil eine, allerdings nicht mehr ausgeprägte Überfunktion.

Zusammenfassend kann nach Therapie kaum ein diagnostischer Schluß aus dem Speicherungsverlauf (im Einzelfall) gezogen werden. Auch ist eine Speicherungshöhe unterhalb des Normbereiches nicht immer mit Schilddrüsenunterfunktion gleichzusetzen. Dagegen zeigt sich im Durchschnitt eine Tendenz zur allgemeinen Normalisierung des Speicherungsverlaufes und zur Senkung der Jodaufnahmehöhe.

TABELLE 10 bringt eine Gegenüberstellung zwischen klinischer Diagnose, Zeitpunkt des Speichermaximums und Adenomgröße.

b. J^{131} -Gesamtaktivität nach 48 Stunden

Bei 12 von 22 Patienten liegen Vergleichswerte der J^{131} -Gesamtaktivität im Serum vor und nach Therapie vor.

vor Therapie (n = 12)	$\bar{m} = 1,69 \text{ \%}/1 \text{ Serum}$
nach Therapie (n = 12)	$\bar{m} = 1,40 \text{ \%}/1 \text{ Serum}$

Nach J^{131} -Therapie ist also der J^{131} -Serumwert um 17 % gesunken. v. BAY (1965) gab für seine kompensierten toxischen Adenome eine J^{131} -Serum-

gesamtaktivität von 1,31 %/l, nach Therapie von 0,53 %/l an (die Fälle vor und nach Therapie entsprechen sich jedoch nicht ganz).

Diagnostische Brauchbarkeit des J^{131} -Serumspiegels:

Normale Serumwerte hatten vor Therapie Patient Nr. 4/9 (12,5 % der Fälle) bei einer Gesamtzahl von $n = 16$; 0,18 %/l bzw. 0,25 %/l. Nach Therapie hatten außer Patientin Nr. 3/5/II/18 bei $n = 12$, alle Fälle (71 %) erhöhte Werte.

KLEIN (1963) findet vor Therapie in 17 % die J^{131} -Aktivität unauffällig, nach Therapie in 30 % der Fälle.

Klinisch war außer bei Patient Nr. 11 in allen Fällen Euthyreose eingetreten. Gerade dieser Patient aber hatte eine völlig unauffällige Gesamt- J^{131} -Aktivität und normale J^{131} -Speicherung.

Die 11 pathologischen Serumwerte treffen auf szintigraphisch und klinisch geheilte toxische Adenome, darunter sind 3 Patienten mit pathologischen PBI¹²⁷-Werten (20 μ bzw. 2,1 μ Nr. 12/13/14), 1 Patientin war im Anschluß an die Radiojodtherapie strumektomiert worden.

Beziehung zwischen dem Zeitpunkt des Speicherungsmaximums und der Gesamt- J^{131} -Aktivität nach 48 Stunden:

vor Therapie

Maximum der Radiojodaufnahme nach	Zahl der Fälle	Ges. J^{131} -aktivität %	Differenz: 48 Std. - Zeitpunkt des Speichermaximums
6 Stunden	8	$\bar{m} = 2,29$	42 Stunden
24 Stunden	3	$\bar{m} = 1,18$	24 Stunden
(48 Stunden)	4	$\bar{m} = 0,45$	--

Trotz der kleinen Fallzahl erfolgt die Zunahme der Gesamt- J^{131} -Aktivität vor Therapie annähernd exponentiell zum Zeitraum zwischen Speichermaximum und J^{131} -Serumentnahme nach 48 Stunden.

nach Therapie

Maximum der Radiojodaufnahme	Zahl der Fälle	Ges. J^{131} -aktivität	Differenz: 48Std. -Zeitpunkt des Speicher-maximums
6 Stunden	4	$\bar{m} = 2,17$	42 Stunden
24 Stunden	6 ⁺	$\bar{m} = 0,90$	24 Stunden
(48 Stunden)	4	$\bar{m} = 0,42$	-- Stunden

⁺ 1 strumektomierte Patientin ist hier nicht berücksichtigt worden.

Nach Therapie erfolgt keine exponentielle Zunahme der Gesamt- J^{131} -Aktivität bei unseren Fällen.

Gegenüberstellung zwischen szintigraphischem Erfolg, Zeitpunkt des Speichermaximums und Adenomgröße (nach Therapie):

Fall Nr. ⁺	Ges. J^{131} -Aktivität	Erfolg (Adenom)	Zeitpunkt des Speicher-maximums nach
	<u>0,8 - 1,7</u>		
6	1,37	zerstrahlt	48 Stunden
8	0,92	zerstrahlt	24 Stunden
9	0,88	zerstrahlt	24 Stunden
10	1,65	zerstrahlt	24 Stunden
13	1,5	zerstrahlt	24 Stunden
14	0,84	zerstrahlt	48 Stunden
	<u>2,5</u>		
2	2,87	Grenze zur Dek.	6 Stunden
15	4,19	kompensiert	6 Stunden

⁺ nach Adenomgröße geordnet

c. Schilddrüsenszintigramm

2. Gesamtschilddrüse:

Zur Beurteilung, ob die Schilddrüse nach Therapie sich vollständig reaktivierte, ob sie sich auf Grund der Strahlenschädigung verkleinerte oder ob die Knotenanschaltung zu einer Verkleinerung der Gesamtschilddrüse führte habe ich das nach TSH-Stimulierung gewonnene Szintigramm vor Therapie mit dem Kontrollszintigramm nach Therapie verglichen und die beiden Flächen planimetrisch ausgemessen.

Die Mittelwerte liegen bei 37 cm^2 vor Therapie (Spanne 22 - 50 cm^2) und $36,5 \text{ cm}^2$ nach Therapie (Spanne 22 - 72 cm^2).

3 Patienten (13,6 %) sind darunter mit teilweiser oder fehlender Reaktivierung der gesunden Schilddrüse (Nr. 2/4/15). Bei Patient Nr. 4 hat sich szintigraphisch sogar eine Verschlechterung eingestellt gegenüber vor Therapie - in Diskrepanz zu einem subjektiv ausgezeichneten Befinden.
Abb. 28:

Bei einem 1962 dekompensierten toxischen Adenom, das 1965 kompensiert war, stellte sich damals eine normale Schilddrüse dar, erst der Vergleich mit den alten Unterlagen ließ an ein toxisches Adenom denken, was der Suppressionstest auch eindeutig bestätigte, nach Therapie war wieder ein dekompensiertes (genauer: ein an der Grenze zur Dekompensation stehendes) toxisches Adenom geworden.

Bei den Patienten Nr. 11 (Abb. 31) und Nr. 9 blieb das paranoduläre Gewebe nach einer therapeutischen Dosis von 30 000 rad szintigraphisch stumm, erst nach einer 2. Dosis von 30 000 rad trat voller Therapieerfolg ein (Siehe auch S.135 unter 1 c).

Die erfolgreiche Radioelimination des Knotens hat bei einigen Patienten zu einer Verkleinerung und Deformierung des Schilddrüsenbildes geführt (Nr. 6/9/10/21).

Zu einer strahlenbedingten Reduzierung des gesunden Schilddrüsenorgans kam es vermutlich bei Fall Nr. 12 nach 2 therapeutischen Dosen von 20 000/30 000 rad.

Bei den übrigen Patienten (14 Fälle - 63,5 %) war als Zeichen der völligen Reaktivierung die ausgemessene Schilddrüsenfläche nach Therapie (und nach TSH) größer oder gleich geblieben. Nach Zerstrahlung des klein-

sten Adenoms kam eine diffuse Schilddrüse von 72 cm^2 im Szintigramm zum Vorschein.

Zusammenfassend waren in 80 % der Fälle die Ergebnisse der Radiojodtherapie - gemessen an dem Grad der Reaktivierung der gesunden Schilddrüse - ausgezeichnet.

Auffallend sind die relativ großen Schilddrüsen in unserem Patientengut. Die Größen weichen von den Normwerten DOERINGs mit durchschnittlich $18,8 \text{ cm}^2$ (Spanne $10 - 25 \text{ cm}^2$) gegenüber durchschnittlich $36,5 \text{ cm}^2$ (Spanne $22 - 72 \text{ cm}^2$) nicht unerheblich ab.

β . toxisches Adenom:

Vor Therapie variiert die Knotengröße zwischen 4 und 20 cm^2 (der Mittelwert liegt bei $16,6 \text{ cm}^2$), nach Therapie zwischen 4 cm^2 und 21 cm^2 . Die durchschnittliche Knotengröße von 5 cm^2 ist nur eine ungefähre Orientierung, da in mehreren Fällen im Szintigramm der Knoten schlecht von der Umgebung abzugrenzen war.

Zu einer Zerstrahlung des toxischen Adenoms kam es bei 14 Patienten (64 %).

Fall Nr. 5 zeigt im Gebiet des ehemaligen Knoten eine gleichhohe Aktivität wie die übrige Schilddrüse. Die typische Schmetterlingsfigur kommt gut zur Darstellung. Auch bei Fall Nr. 22 speichert die Gegend des früher heißen Knotens gleichviel Aktivität wie das paranoduläre Gewebe (Abb. 29). Doch die volle Reaktivierung der Schilddrüse - im Szintigramm erscheint eine große Struma - spricht für einen vollen Therapieerfolg. Auch bei Patientin Nr. 17 läßt sich nicht sicher entscheiden, ob der Knoten ausgeschaltet ist. Klinisch ist die Patientin hypothyreot.

Zu einer ungenügenden Knotenverkleinerung kam es bei 2 Patienten (Nr. 2 und Nr. 4). Im Durchschnitt verkleinerte sich der Knoten um 24 % (Spanne $0 - 34$ %). Bei einer weiteren Patientin (Nr. 15) war der Knoten im Szintigramm nicht von dem gesunden Parenchym abgrenzbar, die Gegenseite stellte sich gut dar. Klinisch war die Patientin nicht eindeutig hyperthyreot.

Eine deutliche Reduzierung der Knotengröße - im Mittel um 60 % (Spanne $56 - 63$ %) - war bei 4 Patienten (Nr. 3/12/19/20) eingetreten.

Eine Knotenexstirpation wurde bei Patientin Nr. 7 nach unzureichender Radiojodtherapie durchgeführt.

d. PBI¹²⁷

Vor Therapie war das proteingebundene J¹²⁷ im Blut mit durchschnittlich $9,6 \mu$ (Spanne $4,7 - 17,2$) eindeutig im Überfunktionsbereich, nach Therapie mit durchschnittlich $4,2 \mu$ (Spanne $2,1 - 9,0^+$) im Normbereich ($n = 10$).

Die relativ kleine Zahl eignet sich nicht zur statistischen Auswertung; außerdem liegt der wahre Mittelwert vor Therapie vermutlich niedriger, da bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer euthyreoten Knotenstruma kein PBI abgenommen wurde.

Eine Patientin mit PBI vor und nach Therapie von 20μ wurde im Mittelwert nicht berücksichtigt. Die Ursache des hohen Wertes blieb trotz des mehrmaligen sorgfältigen Befragens der Patientin, die einen Herzinfarkt vor der Radiojodtherapie durchgemacht hatte, ungeklärt. Bei weiteren 2 Patienten mit PBI¹²⁷-Werten vor Therapie von über 20μ konnten die Erhöhungen durch Sulfonamide bzw. Mexaformeinnahme geklärt werden.

+

Nach 1. Therapie war eine Patientin mit PBI = 9μ auch klinisch hyperthyreot und erhielt nochmals eine therapeutische Dosis von $30\,000$ rad; nach erfolgreicher 11. Therapie PBI jetzt $4,1 \mu$.

Niedrige PBI-Werte bei szintigraphischer Knotenausschaltung und klinischer Euthyreose fanden sich bei 4 Patienten (Nr. 10/14/21/22, siehe auch TABELLE 16).

Pathologisch erniedrigte PBI-Werte bei

- a) szintigraphisch noch nicht ausgeschalteten toxischen Adenomen und klinischer Beschwerdefreiheit bei 2 Fällen (Nr. 19/20)
- b) zerstrahltem toxischem Adenom und substitutionsbedürftiger Hypothyreose ($60 \mu T_3$ /die, Nr. 17).

vor Therapie



nach Therapie



Abb. 6: Alle Einzel-PBI-Werte vor und nach Therapie

○ = exogene Jodversuchung

e. Cholesterin:

Nach Therapie waren die Cholesterinwerte im Blut durchschnittlich um 41 mg gegenüber vor Therapie gestiegen. Die Mittelwerte ($n = 16$) liegen vor Therapie bei 181 mg% (Standardabweichung $s = 54$), (Spanne 118 - 281), nach Therapie bei 222 mg% ($s = 43$, Spanne 166 - 294). Bei 11 von 15 nachuntersuchten Patienten nahm er zu, bei 4 ab. Eine Patientin mit klinischer Unterfunktion hatte bereits vor Therapie ein Cholesterin von 281 mg %, nach Therapie von 293 mg%. Patientin Nr. 15 mit hohem Gesamt-J¹³¹-Wert und einem Cholesterin von 292 mg% war verdächtig auf eine Jodfehlverwertung.

f. Klinik:

α , Körpergewicht

Die durchschnittliche Gewichtszunahme betrug 4,5 kg. 5 von 22 Patienten veränderten ihr Gewicht nicht, 2 Patienten nahmen etwas ab, 15 Patienten nahmen zu, davon erreichten 5 ihr ursprüngliches Gewicht nicht, darunter 1 Patientin nicht ihr vormals 33 %iges Übergewicht, 10 erreichten ihr ursprüngliches Gewicht.

Bei den 2 Fällen mit Gewichtsabnahme wurde dies einmal diätetisch erreicht, die 2. Patientin war übergewichtig und hatte ein großes, noch aktives toxisches Adenom (Übergewicht = Überschreitung des Durchschnittsgewichtes, das aus Documenta Geigy (1960) entnommen wurde).

β , Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war im Durchschnitt von 98,5 auf 75 Schläge pro Minute gesunken. Über 90/min. war sie noch bei 2 Patienten (Nr. 13/22), Nr. 13 hatte einen Herzinfarkt hinter sich; zwischen 60 - 64/min. betrug sie bei 2 Patienten (Nr. 5 und Nr. 17), letztere war hyperthyreot. 87 % der Fälle mit Tachykardie (Frequenz über 90) vor der Behandlung hatten jetzt normale Herzfrequenz.

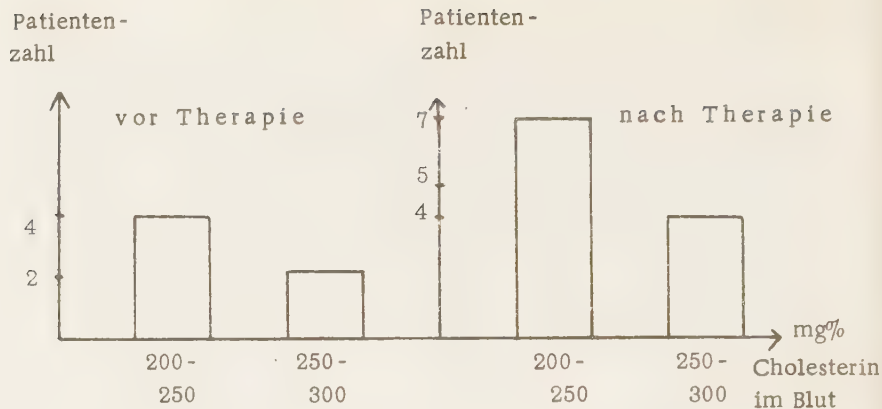


Abb. 7: Cholesterin über 200 mg% vor und nach Therapie

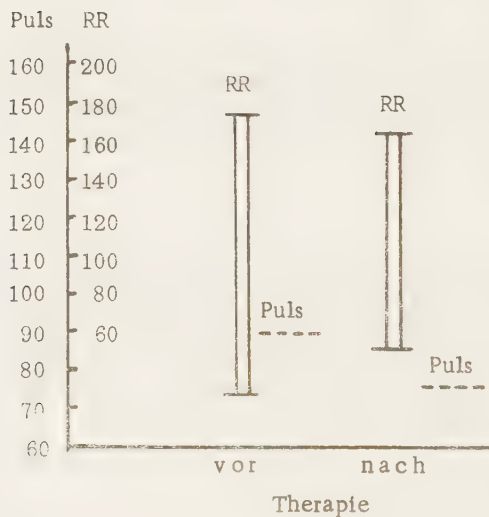


Abb. 9: Herzfrequenz + Blutdruck vor und nach Therapie

Zahl der Fälle

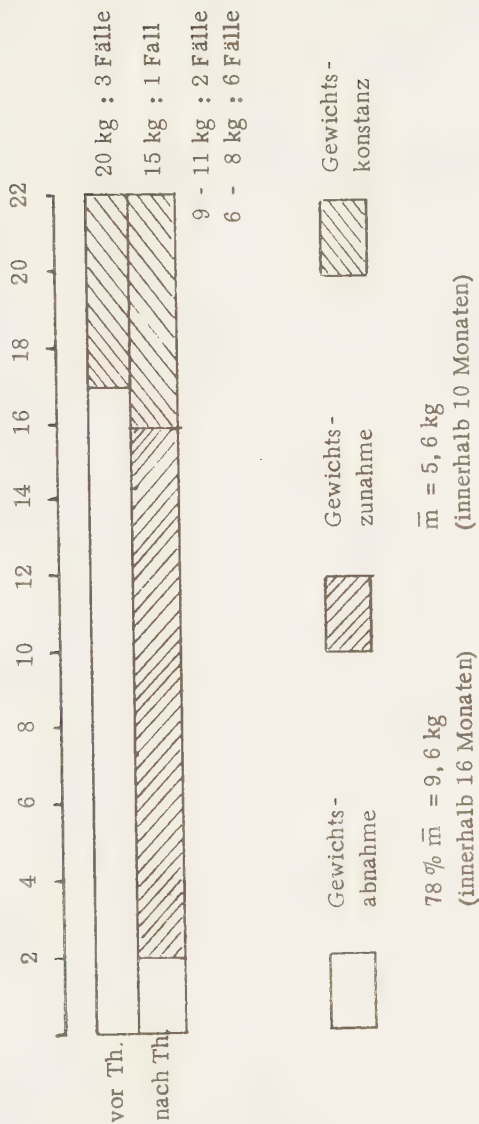


Abb. 8: Körpergewicht vor und nach Therapie

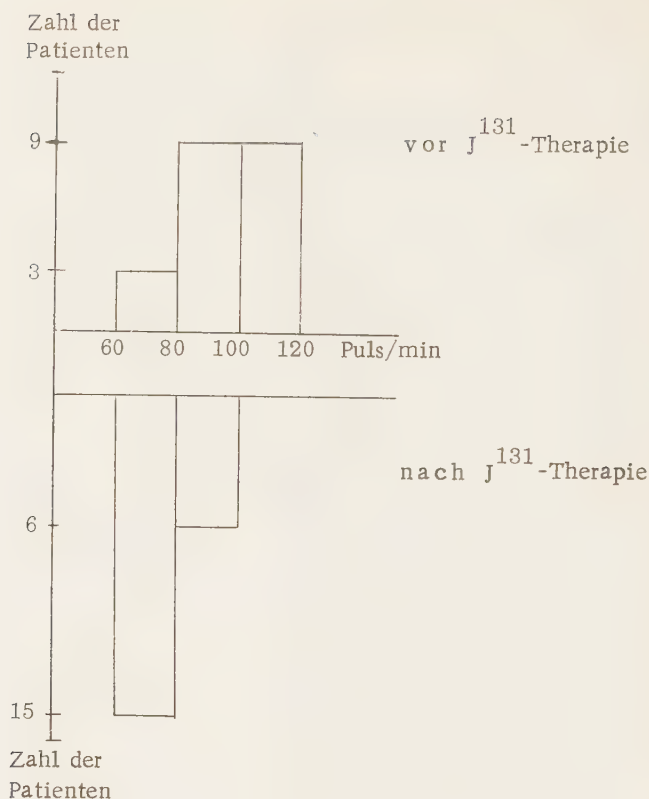


Abb. 10: Herzfrequenz vor und nach Therapie

f. Arrhythmie

Vor Therapie waren 5 Patienten (Nr. 3/4/5/11/17) absolut arrhythmisch; Nr. 4 hatte Extrasystolen und paroxysmales Vorhofflimmern, Nr. 3 war intermittierend, Nr. 5/11/17 konstant absolut arrhythmisch. Nach Therapie verschwand die absolute Arrhythmie bei Fall Nr. 4/17, blieb unbeeinflusst bei Fall Nr. 3/5/11. Nr. 5/11 hatten eine Mitralinsuffizienz, Nr. 3 einen

Herzinfarkt vor 2 1/2 Jahren.

	2 geheilt
5 Arrhythmien vor Therapie	3 persistierend n. Th.

§. Blutdruck

Der systolische Blutdruck sank durchschnittlich von 148,5 mm Hg auf 145 mm Hg, der diastolische stieg von 75 mm Hg auf 86 mm Hg im Durchschnitt an, d. h. die Blutdruckdifferenz verringerte sich um 19,2 %.

§. Halsumfang

Im Durchschnitt ging der Halsumfang nur um 0,50 cm zurück. Allerdings betrug die Gewichtszunahme gleichzeitig 4,5 kg (im Mittel). Damit dürfte die wahre Abnahme des Halsumfanges knapp einen Zentimeter betragen.

§. Tastbefund des Knotens

Bei 7 von 21 Fällen (33 %), war der Knoten klinisch und szintigraphisch verschwunden, darunter waren 2 Patienten mit nicht palpablem Knoten vor Therapie.

Bei 7 (33 %) war trotz szintigraphischer Ausschaltung ein nur verkleinerter Knoten tastbar (Nr. 5/9/16/13/20/22).

Bei 6 (28,5 %) hatte sich der Knoten im Szintigramm verkleinert.

Bei 1 Patientin (4,5 %) mit verkleinertem Knoten im Szintigramm war kein Knoten mehr tastbar.

η Subjektive Beschwerden

7 von 22 Patienten waren vor Therapie klinisch deutlich hyperthyreot, 8 uncharakteristisch hyperthyreot, 8 euthyreot mit subjektiv nur geringen Beschwerden, objektiv fehlte selten ein beschleunigter Puls oder Gewichtsabnahme.

Alle Patienten waren nach Therapie euthyreot, außer Patientin Nr. 17. Sie war hypothyreot. Hyperthyreot waren zunächst Patientin Nr. 11, sie wurde nochmals therapiert und Patientin Nr. 15 - letztere war nicht eindeutig hyperthyreot, trotz Glanzauge, Körperzittern (trotz pathologischer Radiojoddaten). Nach längerer Beobachtung der Patientin wurde eine vegetativ labile, sympathicotone Persönlichkeit diagnostiziert. Ihre Beschwerden standen im Zusammenhang mit einem Todesfall.

15 Patienten fühlten sich beschwerdefrei, darunter

2 mit gering verkleinerten toxischen Adenomen (1 mal szintigr. dekomp.)

2 mit Restadenomen

5 Patienten hatten leichte Beschwerden, darunter (Nr. 6/7/9)

3 mit eindeutig zerstrahlten toxischen Adenomen bei vermutlich vegetativer Labilität (.. nervös von Kind auf .. Colitis ul.)

2 mit verkleinerten toxischen Adenomen (geringfügig bzw. deutlich verkleinert, Nr. 2/3)

Beschwerden vor Therapie:

Restbeschwerden nach Therapie:

Erregbarkeit	77 %	36 %
Schlafstörungen	55 %	18 %
Hyperhidrosis	91 %	32 %
Wärmeempfindlichkeit	32 %	18 %
Tremor	59 %	22 %
Stuhlbeschleunigung	26 %	9 %
Stenokardie	39 %	22 %
Glanzauge	50 %	13 %

2. Kompensiertes toxisches Adenom (19 Fälle, Abb. 23/25/26)

a. J¹³¹-Speicherung

Ein Unterschied der Speicherungswerte vor Therapie gegenüber den entsprechenden Werten nach Therapie läßt sich statistisch nicht sichern. Abb. 21 bringt die Mittelwerte der J¹³¹-Speicherung vor und nach Therapie - geordnet nach dem Zeitpunkt des Aufnahmemaximums -, und die Verteilung der Fälle auf diese Gruppen. Vor Therapie haben je 25 % ein Sicherungsmaximum nach 6 bzw. 24 Stunden, 50 % nach 48 Stunden, nach Therapie 2/3 der Fälle ein 24 Stundenmaximum, 1/3 ein 48 Stundenmaximum (nur 1 Patient ein 6 Stundenmaximum). Weder die durchschnittliche Speicherungshöhe, noch der mittlere Speicherungsabfall nach dem 24 Stundenmaximum hat sich gegenüber vor Therapie geändert, bei der Gruppe mit einem 48 Stundenmaximum liegt sie deutlich niedriger. Vor Therapie ist die Geschwindigkeit des Jodverlustes mit 19 %/24 Stunden etwas größer als nach dem 24 Stundenmaximum mit 9,2/24 Stunden.

Einfluß der Größe des toxischen Adenoms auf den Speicherungsverlauf:

Bei den großen Adenomen mit 12 cm² - 24 cm² Fläche im Szintigramm überwog prozentual der Speicherungsabfall 6 - 24 Stunden nach J¹³¹-Aufnahme.

Adenomfläche zwischen 12 - 24 cm ² (n = 7 1/2)	Adenomfläche zwischen 2 - 12 cm ² (n = 7 1/2)
--	---

3 Patienten mit Kurventyp A

2 Patienten mit Kurventyp B

1 1/2 Patienten mit Kurventyp C

1 Patient mit Kurventyp A

1 Patient mit Kurventyp B

5 1/2 Patienten mit Kurventyp C

Bei den kleinen toxischen Adenomen überwog "deutlich" ein spätes Speicherungsmaximum nach der 48. Stunde.

Nach Therapie konnte keine wesentliche Änderung des Speicherungsverlaufes zwischen vormals großen und kleinen toxischen Adenomen festgestellt werden, bei den kleinen toxischen Adenomen fehlte ein 6 Stundenmaximum.

Große Adenome (siehe oben)

1 Patient mit Kurventyp A

4 1/2 Patienten mit Kurventyp B

2 Patienten mit Kurventyp C

Kleinere Adenome (n = 7 1/2)

0 Patienten mit Kurventyp A

4 1/2 Patienten mit Kurventyp B

3 Patienten mit Kurventyp C

Zuverlässigkeit der Beurteilung des Therapieerfolges allein aus dem Speichungsverlauf der Schilddrüse:

α . Speicherungshöhe:

Patientin Nr. 13 der Tabelle 19 mit hypothyreoter Speicherungshöhe war klinisch und nach dem PBI¹²⁷ von 4,8% euthyreot, szintigraphisch war das toxische Adenom nach einer therapeutischen Dosis von 15 000 rad nicht ausgeschaltet.

β . Kurvenabfall bis zur 48. Stunde hin:

Unter den 9 Patienten mit durchschnittlich 9,4 % Kurvenabfall nach einem 24 Stundenmaximum waren 3 mit zerstrahltem toxischen Adenom, darunter 2 mit den vormalig kleinsten toxischen Adenomen. Patientin Nr. 2 dagegen mit nur teilreaktiver Schilddrüse und noch großem toxischen Adenom im Szintigramm zeigte sowohl einen normalen Speichungsverlauf als auch einen normalen J¹³¹-Serumwert.

Diese Einzelbeispiele sollen illustrieren, daß auch bei kompensierten toxischen Adenomen aus dem Speichungsverlauf allein und in Verbindung mit dem J¹³¹-Serumwert, zumindest im Einzelfall, keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden können.

TABELLE 10 bringt eine Gegenüberstellung zwischen klinischer Diagnose, Größe des toxischen Adenoms und Kurventyp der Radiojodspeicherung (geordnet nach dem Zeitpunkt des Speicherungsmaximums). Interessant ist der Vergleich mit TABELLE 11: Euthyrosen wurden ungefähr gleich häufig bei den verschiedenen Adenomarten und in den Gruppen mit unterschiedlichem Speicherungsmaximum diagnostiziert.

b. J¹³¹-Gesamtaktivität im Serum nach 48 Stunden:

Bei 11 Patienten wurde vor und nach Therapie die Serumgesamtaktivität bestimmt. Durchschnittlich stieg der J¹³¹-Serumwert von 0,96 % auf 1,18 %/l Serum an; falls Patient Nr. 1 mit dem Extremwert von (wiederholt) 4,8 %/l nach einer Hyperthyreosedosis von 5 000 rad nicht mit eingerechnet wird, sank der Serumwert von 1,0 %/l auf 0,82 %/l nach Therapie. Nach v. BAY lagen die Serumwerte vor Operation bei 0,80 %/l, nach Therapie bei 0,53 %/l. Allerdings entsprechen sich die Patienten vor und nach Therapie nicht ganz.

Diagnostische Brauchbarkeit des J^{131} -Spiegels im Serum:

Vor Therapie hatten 4 Patienten (Nr. 4/8/16/18) noch im Normbereich liegende Serumwerte, darunter Fall Nr. 18 mit klinisch deutlicher Hyperthyreose und einer Serumgesamttaktivität von 0,09 %/l. Patientin Nr. 8 mit klinischer Hyperthyreose, szintigraphisch nur schmalen Aktivitätsstreifen außerhalb des toxischen Knotens und einer Serumgesamttaktivität von 0,24 % (normal bis 0,3 %/l).

Nach Therapie waren bei allen Patienten - außer Fall Nr. 2 mit großem aktiven toxischen Adenom, Patientin Nr. 16 mit Restadenom und Patientin Nr. 17 mit zerstrahltem toxischen Adenom - die J^{131} -Serumwerte pathologisch erhöht, obwohl klinisch und nach dem PBI¹²⁷ fast alle Fälle - außer Nr. 8 und Nr. 5 mit Adenomrezidiv - euthyreot waren und acht mal das toxische Adenom eliminiert war.

c. Schilddrüsenszintigramm

α. Gesamtschilddrüse:

Die Mittelwerte der planimetrisch ausgemessenen Gesamtschilddrüse liegen bei 34,5 cm² vor TSH (Spanne 15 - 57 cm²), bei 41,7 cm² nach TSH-Gabe (Spanne 17,5 - 68 cm²) und 39,6 cm² nach Therapie. (Spanne 16 - 60 cm²).

In einigen Fällen wurde vor Therapie kein TSH, sondern nur ein Suppressions-test durchgeführt. Zur Beurteilung des Strahleneffektes wurden hier die Szintigramme des Normaltestes vor Therapie mit den Szintigrammen nach Therapie zahlenmäßig verglichen (Da bei diesen Patienten die Schilddrüsen normal große Schmetterlingsfiguren zeigten, dürften sich die Werte vor TSH und nach TSH entsprechen).

Zu einer Verkleinerung der Gesamtschilddrüse durch die vollständige Ausschaltung des toxischen Adenoms kam es bei 2 Patienten (Nr. 3/12), durch ein verkleinertes Adenom bei einer Patientin (Nr. 6).

Zu einer Verkleinerung der gesunden Schilddrüse durch die Strahleneinwirkung kam es bei 3 Patienten (Nr. 2/5/9), erstere beiden waren ohne Thybon-schutz therapiert worden, Patient Nr. 2 zeigte 1 1/4 Jahre nach Therapie eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung über beiden Schilddrüsenlappen, die im Bereich des toxischen Adenoms deutlich reduziert war, nach einem weiteren halben Jahr imponierte im Bereich des ehemals toxischen Adenoms ein intensives Speicherungsmuster, der gegenüberliegende Schilddrüsenlappen wies ein deutlich vermindertes Inpulsbild auf.

Bei 3 Patienten (21,5 %) führte die Therapie zu keiner Reaktivierung der gesunden Schilddrüse, darunter 2 Patienten trotz einer Dosis von 30 000 rad (Nr. 1/4/8).

1 Patientin war nach 2 Dosen von 10 000 rad (im Abstand von 7 Monaten gegeben, darunter die letzte unter Thybonschutz), klinisch und szintigraphisch geheilt. 2 Jahre später rezidierte das toxische Adenom, zunächst klagte die Patientin nur über Ulcusbeschwerden und Nervosität, 2 Monate später zeigte sie deutliche Hyperthyreosezeichen, im Szintigramm stellte sich ein großes, kompensiertes toxisches Adenom dar, beim Suppressi-onstest war keine Aktivität paranodulär mehr nachweisbar (Abb. 29, Fall Nr. 5).

Zu einer völligen Reaktivierung der Schilddrüse kam es bei 12 Patienten (63 %). 5 Fälle waren darunter mit normal großem Schilddrüsenbild bereits vor Therapie.

Bei einer weiteren Patientin speicherte der Schilddrüsenlappen auf der Seite des toxischen Adenoms auch nach Therapie intensiv Radiojod, der gegenüberliegende Schilddrüsenlappen war reaktiviert, doch zeigte er ein deutlich kleineres Aktivitätsmuster (Nr. 11).

3. toxisches Adenom

Im Durchschnitt verkleinerte sich das toxische Adenom von $10,9 \text{ cm}^2$ (Spanne 2 - 24 cm^2) auf $5,9 \text{ cm}^2$ (Spanne 0 - 24 cm^2). Bei Ausklammerung der Patientin, die nur 5 - 7 000 rad erhielt, verbessert sich die durchschnittliche Adenomgröße auf $(5,4 \text{ cm}^2)$ (Werte in Klammern).

Zu einer Zerstrahlung kam es bei 7 Patienten = 37 % (44 %), 1 Patientin (Nr. 9) war darunter mit gleichhoher Aktivität im Bereich des ehemals toxischen Adenoms wie im übrigen Schilddrüsengewebe.

Verkleinert wurde das toxische Adenom bei 7 Patienten = 37 %, durchschnittlich um 41 %. Bei Patientin Nr. 6 kam es erstaunlicherweise nach einer Dosis von 6 000 rad zu einer deutlichen Verkleinerung des Knotens, bei Patientin Nr. 15 war ein Anteil des toxischen Adenoms zerstört worden (Allerdings konnte hier trotz TSH-Test vor und nach Therapie nicht sicher entschieden werden, ob es sich um ein multiples toxisches Adenom handelte mit 2 "angewachsenen" Adenomen, um ein solitäres irreguläres Adenom, oder um ein kugeliges, nur halb so großes Adenom, das an den rechten Lappen mit fast gleichhoher Aktivität wie im Knoten, angrenzt). Bei Patient Nr. 2 war gleichzeitig mit dem Ausbruch eines Diabetes der vorher unsichtbare Knoten wieder deutlich sichtbar, das subjektive Wohlbefinden

des Patienten hatte sich nicht geändert. Bei zwei weiteren Fällen mit (szintigraphisch) Restadenomen und (subjektiv) Beschwerdefreiheit können erst weitere Kontrolluntersuchungen eine Heilung bestätigen.

Kaum verändert war die Adenomgröße bei 5 Patienten = 26 % (Nr. 1/4/5/8/16), darunter Fall Nr. 16 mit jedoch stark verminderter Aktivität im Knoten und Beschwerdefreiheit.

Kaum verkleinert:	5 000 rad	(Nr. 1) Vorsichtig dosiert wegen im TSH-Test atrophischem Lappen bei Riesenadenom mit ausgeprägten regressiven Veränderungen im Zentrum, in der Peripherie, schalenartig, hochaktives Gewebe. (Operation war empfohlen worden)
 (Abb. 28)	je 10 000 rad	in 2 Dosen (Nr. 5); Adenomrezidiv nach Therapie.
	30 000 rad	szintigraphisch dekompenziertes !! Adenom, beschwerdefrei (Nr. 4)
	30 000 rad	(Nr. 8) irreguläres Adenom, etwas Beschwerden.

d. PBI^{127} im Blut

Das PBI^{127} sank durchschnittlich von 9,6 (Spanne 4,6 - 14,2) auf 3,9 (Spanne 3,1 - 8,0) ($n = 7$). Bei Fall Nr. 8 schwankte das PBI^{127} 7 Monate nach Therapie zwischen 7,2 μg und 5,9 μg .

Da bei Patienten mit klinischer Euthyreose oder maskierter Überfunktion in der Regel kein PBI^{127} bestimmt wurde, dürfte der wahre Wert vor Therapie noch im oberen Normbereich gelegen haben.

Schwankungen des PBI -Wertes nach Therapie im Vergleich zum szintigraphischen Bild und der Klinik bringt TABELLE 16. Auffallend sind die häufig an der unteren Normgrenze liegenden PBI -Werte bei zerstrahlten toxischen Adenomen.

nach 3. Therapie (30 000 rad unter Thybenschutz) szintigraphisch und klinisch geheilt. PBI^{127} jetzt 5,4



Abb. 11: Alle Einzel-PBI¹²⁷-Werte vor Therapie (n = 7) und nach Therapie (n = 15); nicht darunter sind durch exogene Jodverseuchung verfälschte Werte.

nach 3. Therapie (30 000 rad unter Thybouschutz)^R szintigraphisch und klinisch geheilt. PBI¹²⁷ jetzt 5,4.

e. Cholesterin

Der Mittelwert des Cholesterins stieg von 172 mg % (Standardabweichung $s = 45$) (Spanne 106 - 262) auf 185 mg % ($s = 55$, Spanne 105 - 292), d.h. um 7,6 % an ($n = 12$).

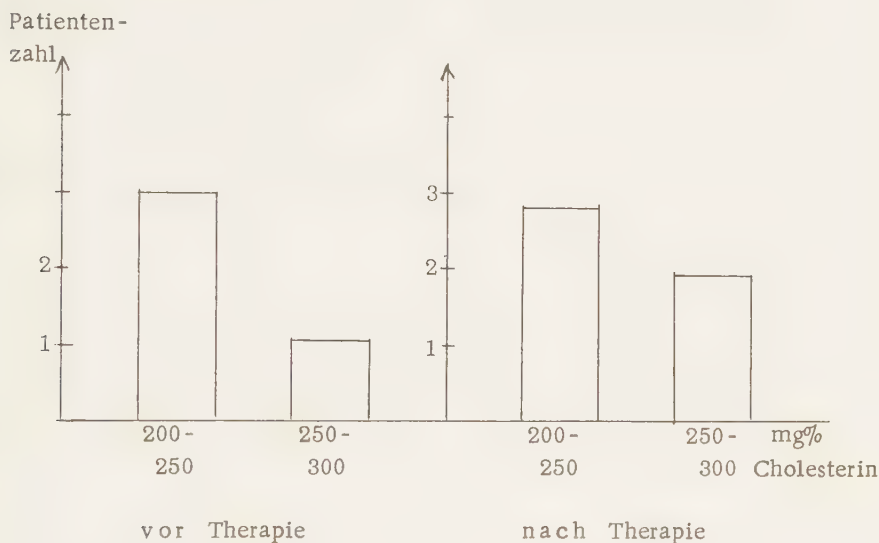


Abb. 12: Cholesterinwerte über 200 mg % vor und nach Therapie

Ein durchschnittlich hoher Cholesterinspiegel wäre bei dem im unteren Normbereich liegenden PBI-Wert zu erwarten. Nach Therapie treffen die beiden höchsten Cholesterinwerte von 244 mg % und 278 mg % paradoxerweise auf das Hyperthyreoserezidiv und das in seiner Größe fast unveränderte toxische Adenom mit vorübergehender Schwankung des PBI auf 7,2 (Nr. 8). Ein inzwischen ermittelter Wert von 292 mg % trifft auf ein mit 15 000 rad eher unterdosiertes, szintigraphisch verkleinertes toxisches Adenom ! (Nr. 13)

f. Klinik

α. Körpergewicht

Nach Therapie betrug die Gewichtszunahme im Mittel 1,7 kg (innerhalb 13,2 Monaten) bei einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 5,8 kg vor Therapie (innerhalb 5,2 Monaten).

7 Patienten haben nicht ihr ursprüngliches Gewicht erreicht, davon 3 nicht ihr ursprüngliches Übergewicht. 3 Patienten nahmen nach Therapie sogar ab, Patientin Nr. 6 mit 31 %igem Übergewicht und noch aktivem toxischen Adenom, Patientin Nr. 15, mit 3 kg Gewichtsabnahme und Nr. 8 mit 1,5 kg Abnahme, beide mit noch nicht ausgeschalteten toxischen Adenomen.

Von den 7 Patienten, die ihr Gewicht nicht erreicht hatten, hatten 6 Patienten noch aktive toxische Adenome, 1 Patientin (Nr. 19) hatte ein zerstrahltes toxisches Adenom.

β. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war durchschnittlich von 92,5 auf 75,6 Schläge pro Minute gesunken, darunter waren 2 Patienten mit einem Puls von 90/min (Nr. 8, 15), 1 Patientin mit 100/min, nach einer therapeutischen Dosis von 15 000 rad. Vor Therapie waren 8 Patienten tachykard, 3 weitere (Nr. 6/12/13) paroxysmal tachykard (Frequenz über 90).

γ. Arrhythmie

Vor Therapie waren 4 Patienten arrhythmisch (Nr. 1/2/13/16): Nr. 2 hatte Tachyarrhythmie mit Pulsdefizit von 40, Nr. 13 hatte gleichzeitig Extrasystolen. Nach Therapie verschwand die absolute Arrhythmie 1 mal (Nr. 16), blieb unbeeinflusst bei 3 Patienten von 66 - 69 Jahren bei gleichzeitig noch nicht ausgeschalteten toxischen Adenomen.

δ. Blutdruck

Im Mittel veränderte sich weder die Blutdruckdifferenz, noch die Höhe des systolischen und diastolischen Wertes.

vor Therapie: RR = 148/84

nach Therapie: RR = 149/86

ε. Halsumfang

Der Halsumfang nahm bei den kompensierten toxischen Adenomen durchschnittlich um 1,0 cm ab.

{ Tastbefund des Knotens

Bei 5 Patienten (26 %) war der Knoten szintigraphisch und nach dem Tastbefund verschwunden, darunter 1 Patientin mit bereits nicht palpablem Knoten vor Therapie.

Bei 3 Patienten (16,5 %) war trotz szintigraphischer Knotenausschaltung noch ein Knoten tastbar.

Bei 12 (58 %) war klinisch und szintigraphisch der Knoten nur verkleinert.

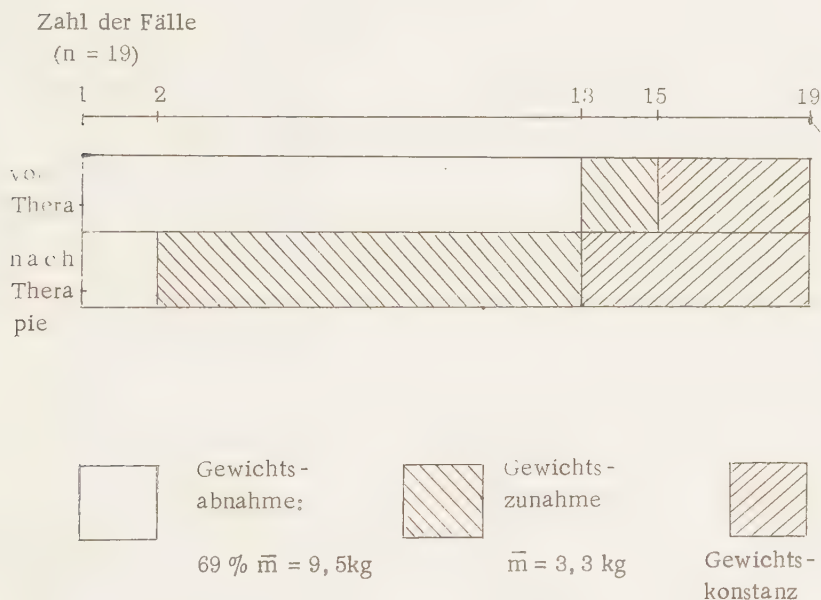


Abb. 13: Körpergewicht vor und nach Therapie

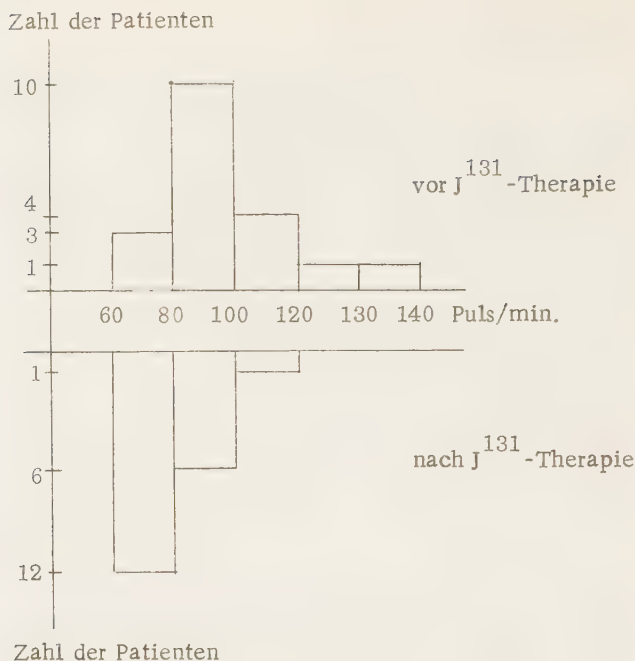


Abb. 14: Herzfrequenz vor und nach Therapie

η Subjektive Beschwerden

6 Fälle (31,5 %) waren vor Therapie deutlich hyperthyreot, 1 Patientin darunter mit beginnender Thyreotoxikose und Thyreokardiopathie (nach Therapie wurde ein Rezidivfall wieder hyperthyreot).

7 Fälle (31,5 %) hatten eine oder mehrere Hyperthyreosesymptome (maskierte Überfunktion)

6 Fälle (31,5 %) waren klinisch als "euthyreot" diagnostiziert worden. 2 Fälle, darunter 1 Arrhythmiefall, waren zufällig entdeckt worden. Beide fühlten sich gesund, eine weitere, früher strumektomierte Patientin war muskelschwach in den Beinen.

Nach Therapie:

8 Patienten fühlten sich jetzt beschwerdefrei, darunter

- 3 mit gering bis deutlich verkleinerten toxischen Adenomen
- 1 mit szintigraphisch jetzt dekompensiertem !! toxischen Adenom und klinischer Heilung.
- 4 mit zerstrahlten toxischen Adenomen.

9 Patienten hatten leichte Beschwerden, darunter

- 2 mit eindeutig zerstrahlten toxischen Adenomen und Symptomen einer vegetativen Labilität
- 2 mit gleichhoher Aktivität im Adenomgebiet wie in der Umgebung (Nr. 10 mit dekompensierter Herzinsuffizienz, Nr. 9 mit Muskelschwäche der Beine)
- 2 mit kaum verkleinertem toxischen Adenom
- 3 mit bedeutend verkleinertem toxischen Adenom, 2 darunter klagten über allgemeine Müdigkeit (Nr. 6/Nr. 7)

2 Patienten hatten deutlichere Beschwerden, darunter

- 1 mit Zerstörung eines kugeligen Adenomteils und hyperthyreoten Symptomen wie Gewichtsabnahme, leichte Tachykardie, Durchfall, doch war die Autonomität der 2. knotigen Aktivitätsanreicherung nicht mehr zu beweisen.
- 1 Rezidiv, gleichzeitig Ulcusbeschwerden

Einzelsymptome

vor Therapie:

Erregbarkeit
Schlafstörungen
Hyperhidrosis
Wärmeempfindlichkeit
Tremor
Stuhlbeschleunigung
Stenokardie
Glanzaugen

nach Therapie:

71 %
58 %
86 %
47 %
63 %
37 %
47 %
42 %

37 %
26 %
32 %
16 %
16 %
16 %
32 %
16 %

3. An der Grenze zur Dekompensation stehendes toxisches Adenom (14 Fälle, Abb. 24)

a. Radiojodspeicherung

Ein Unterschied der Speicherungswerte vor Therapie gegenüber den entsprechenden Werten nach Therapie läßt sich statistisch nicht sichern. Abb. 21 bringt die Mittelwerte der J^{131} -Speicherung vor und nach Therapie, geordnet nach dem Zeitpunkt des Aufnahmemaximums, und die Verteilung der Fälle auf frühere Speichermaxima als vor Therapie auf, die Speicherungshöhe liegt jetzt im Durchschnitt niedriger, die Geschwindigkeit des Jodverlustes ist von 10 % auf 6 % (gerechnet vom 24 Stundenmaximum bis zu 48 Stunden hin) gesunken.

Ein Einfluß der Größe des toxischen Adenoms läßt sich vor Therapie nicht feststellen, nach Therapie haben paradoxerweise die beiden kleinsten toxischen Adenome einen Speicherungsabfall bereits nach 6 Stunden (allerdings ist ein Hypothyreosefall darunter), das zweitgrößte Adenom allein hat ein 48 Stundenmaximum.

Zuverlässigkeit der Beurteilung des Therapieerfolges allein aus dem Speichungsverlauf der Schilddrüse;

u Speicherungshöhe:

Patientin Nr. 13 mit leicht bis mäßiger Hypothyreose hatte zwar keine Jodaufnahme im Unterfunktionsbereich, aber eine nach 6 Stunden steil abfallende J^{131} -Speicherung und eine J^{131} -Serumgesamtaktivität von 4,1 %/l, Effekte wahrscheinlich einer erhöhten TSH-Stimulierung.

Schwieriger ist Patientin Nr. 9 zu beurteilen mit leichtem Speicherungsabfall bereits nach 6 Stunden und PBI-Wert von 2,8, bei gleichzeitig klinischer Euthyreose und szintigraphisch der Größe nach unverändertem toxischem Adenom mit nur teilweiser Reaktivierung der gesunden Schilddrüse.

Patientin Nr. 10 war, 6 Monate nach Therapie, der J^{131} -Speicherung nach vorübergehend hypothyreot, allerdings hatte die Patientin klinisch hyperthyreote Restsymptome bei szintigraphisch nur verkleinertem toxischem Adenom und PBI¹²⁷ von 4,4 j. Weitere 6 Monate später ist das toxische Adenom zerstrahlt, die Speicherkurve liegt jetzt im Normbereich, der PBI¹²⁷-Wert ist kaum verändert.

β. Kurvenabfall bis zur 48. Stunde hin:

Unverständlich war ein Speicherungsabfall von 21 % nach 6 Stunden bei Fall Nr. 14 mit zerstrahltem toxischen Adenom und Beschwerdefreiheit. TABELLE 10 bringt eine Gegenüberstellung zwischen klinischer Diagnose, Größe des toxischen Adenoms und Radiojodspeicherung, geordnet nach dem Zeitpunkt des Speicherungsmaximums.

b. J^{131} -Serumgesamttaktivität nach 48 Stunden

Bei 10 Patienten wurde vor und nach Therapie die Serumgesamttaktivität bestimmt. Durchschnittlich stieg der J^{131} -Serumwert von 1,05 auf 1,07 %/l an. Nach Ausklammerung der hypothyreoten Patientin Nr. 13 fiel er von 1,13 %/l auf 0,73 %/l ab.

Diagnostische Brauchbarkeit des J^{131} -Spiegels im Serum:

Vor Therapie hatten 2 Patienten (Nr. 1/13) mit 0,3/1 J^{131} im Serum Grenzwerte; die J^{131} -Serumwerte waren nur bei 4 von 8 Patienten mit Euthyreose und szintigraphischer Knotenausschaltung nach Therapie im Normbereich.

Patient Nr. 1 mit therapiebedürftigen hyperthyreoten Symptomen nach einer therapeutischen Dosis von 10 000 rad hatte paradoxerweise den niedrigsten Serumspiegel von 0,09 %/l Serum.

c. Schilddrüsenszintigramm

α. Gesamtschilddrüse:

Zu einer Verkleinerung und Deformierung des Impulsbildes hat die Radiojodtherapie bei 4 Patienten (Nr. 2 3/5/14) durch die vollständige Ausschaltung des toxischen Adenoms geführt.

Zu einer Verkleinerung ohne Deformierung kam es nach erfolgreicher Radioelimination des Knotens bei 2 Patienten (Nr. 8/10).

Zu einer Verkleinerung des gesunden Gewebes kam es bei 2 Patienten (Nr. 5/6), ersterer war wegen einer schweren Thyreotoxikose ohne Thybon-schutz therapiert worden, bei letzterem war die Größe im Szintigramm nicht exakt zu bestimmen.

Zu einer Teilreaktivierung der gesunden Schilddrüse führte die Therapie bei 2 Patienten (Nr. 7/9). Nr. 9 war beschwerdefrei, bei Nr. 7 waren die Beschwerden trotz PBI^{127} von 8,8 % sehr deutlich gebessert - zu einer voll-

ständigen Reaktivierung bei 11 Patienten (79 %); bei Patient Nr. 1 war das szintigraphische Bild nach einer ungenügenden therapeutischen Dosis nicht verändert.

B. toxisches Adenom:

Die durchschnittliche Knotengröße lag vor Therapie bei $15,7 \text{ cm}^2$ (Spanne $36 - 7$), nach Therapie bei 5 cm^2 (Spanne $36 - 0 \text{ cm}^2$), nach Ausklammerung zweier mit Hyperthyreosedosen therapierten Patienten (Nr. 1/9) verbessert sich der Wert nach Therapie auf $1,4 \text{ cm}^2$.

Zu einer Zerstrahlung des toxischen Adenoms kam es bei 10 Patienten = 71,5 % (83 %), 2 Patienten (Nr. 6/8) waren darunter mit gleichhoher Aktivität im Bereich des ehemaligen toxischen Adenoms wie im übrigen Schilddrüsengewebe.

Zu einer deutlichen Verkleinerung des toxischen Adenoms kam es bei 1 Patientin (Nr. 4) nach einer therapeutischen Dosis von 20 000 rad.

Kaum verändert war die Adenomgröße bei einer zuvor schwer thyreotoxischen Patientin nach 20 000 rad (Nr. 7).

unverändert bei 2 Patienten (Nr. 1/9) nach 10 000 - 4 000 rad ohne bzw. mit Thybonschutz.

4 000 rad;	(Nr. 9) Vorsichtige Dosierung unter Thybonschutz wegen - im TSH-Test nicht zu beweisender - Autonomität des Knotens, der Suppressions-test fiel negativ aus.
------------	--

10 000 rad;	(Nr. 1) Ein toxisches Adenom war hier nicht erkannt worden. Der deutlich hyperthyreote Patient mußte nochmals therapiert werden, doch erlag er noch vor der 1. Kontrolluntersuchung nach 2. Therapie einem Herzinfarkt.
-------------	---

Zusammenfassend war bei den an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen nach einer Dosis von 30 000 rad ein 100 %iger, nach 20 000 rad ein 50 %iger Heilerfolg zu beobachten - gemessen an der szintigraphischen Knotenausschaltung mit Reaktivierung der zuvor inaktiven Schilddrüse.

d. PBI^{127} im Blut

Vergleichswerte liegen nur bei 6 Patienten vor und nach Therapie vor. Der durchschnittliche PBI^{127} -Wert sank von 6,7 vor Therapie auf 4,5 nach Therapie ab; nach Ausklammerung zweier Patienten mit hyperthyreotem PBI^{127} (bei dem Durchschnitt aller Patienten) lag er bei 3,7 nach Therapie (Spanne 5,2 - 2,0).

1 Patientin mit PBI -Wert von 2,0 war auch klinisch hypothyreot, 1 Patientin mit PBI^{127} von 2,8 dagegen sicher euthyreot, Patientin Nr. 7 mit PBI von 9 war klinisch euthyreot, doch waren noch hyperthyreote Restsymptome vorhanden, Patient Nr. 1 dagegen mit PBI von 7,6 klinisch hyperthyreot.

e. Cholesterin

Der Mittelwert des Cholesterins stieg von 175 mg % vor Therapie auf 252 mg % nach Therapie an ($s = 54$, Spanne 90 - 257 vor Therapie, $s = 43$, Spanne 190 - 546 nach Therapie) ($n = 9$). Die Patientin mit dem extremen Cholesterinspiegel im Blut von 546 mg % war leicht bis mäßig hyperthyreot.

f. Klinik

↳ Körpergewicht

Nach Therapie betrug die allgemeine Gewichtszunahme durchschnittlich 6,6 kg. 12 Patienten (86 %) nahmen vor Therapie ab, im Mittel um 10,4 kg innerhalb 7,5 Monaten, nach Therapie um 7,2 kg zu innerhalb von 28,5 Monaten.

7 Patienten haben ihr ursprüngliches Gewicht nicht erreicht, darunter 6 mit zerstrahlten toxischen Adenomen, Nr. 1 mit excessiver Gewichtsabnahme (40 kg) vor der Behandlung nach einem Herzinfarkt, der auch im Zusammenhang mit der Hyperthyreose stand.

↳ Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war durchschnittlich von 94 - 97 auf 77 Schläge pro Minute gesunken. 2 Patienten (Nr. 5/7) hatten noch eine Frequenz von über 90/min., darunter 1 Patientin mit Herzparenchymschaden, 1 70-jähriger Patient mit schwerer Thyreotoxikose und Thyreokardiopathie vor Therapie und völlig zerstrahltem toxischen Adenom nach Therapie.

Vor Therapie waren 8 Patienten tachykard, 2 weitere (11/13) paroxysmal tachykard.

8. Arrhythmie:

Vor Therapie waren 3 Patienten absolut arrhythmisch (Nr. 1/5/6), 1 weitere Patientin hatte Anfälle von Tachyarrhythmie (Nr. 2), nach Therapie blieb ein unregelmäßiger Puls zurück bei Nr. 6, bei Nr. 5/1 blieb er unbeeinflusst, Nr. 2 hatte ihre Arrhythmieanfälle verloren.

An der Grenze zur Dekompensation stehende toxische Adenome:

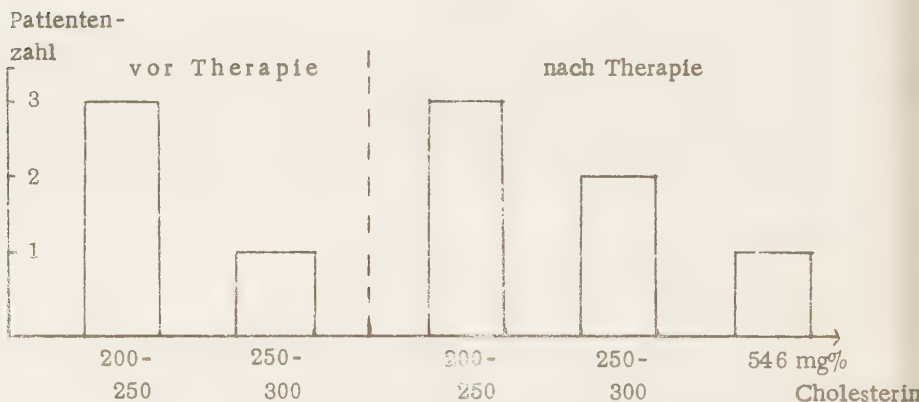


Abb. 15: Cholesterinwerte über 200 mg % vor und nach Therapie (n = 10)

9. Blutdruck:

Im Mittel stieg der systolische Blutdruck von 137 mm Hg auf 146 mm Hg an, der diastolische von 77 mm Hg auf 80 mm Hg. Die Blutdruckdifferenz - mit 60 mm Hg vor Therapie, 56 mm Hg nach Therapie - blieb damit fast

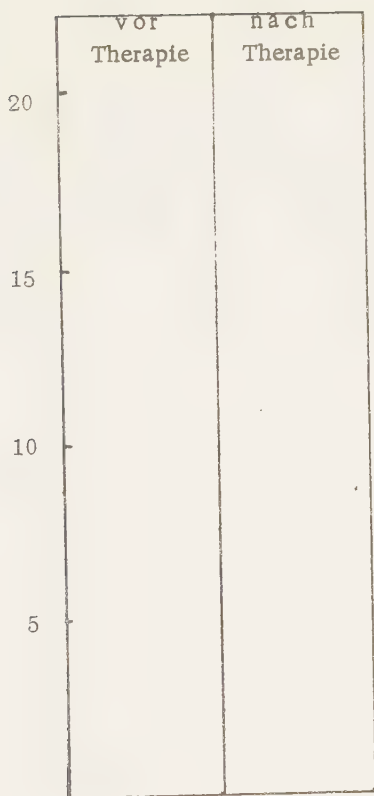


Abb. 16: PBI¹²⁷-Einzelwerte vor und nach Therapie
(n = 7 bzw. 14)

unverändert (Der Anstieg des Blutdrucks ist unter Umständen auf die verschiedenen Bedingungen während der Messung - zuvor stationäre, jetzt ambulante Betreuung - zurückzuführen).

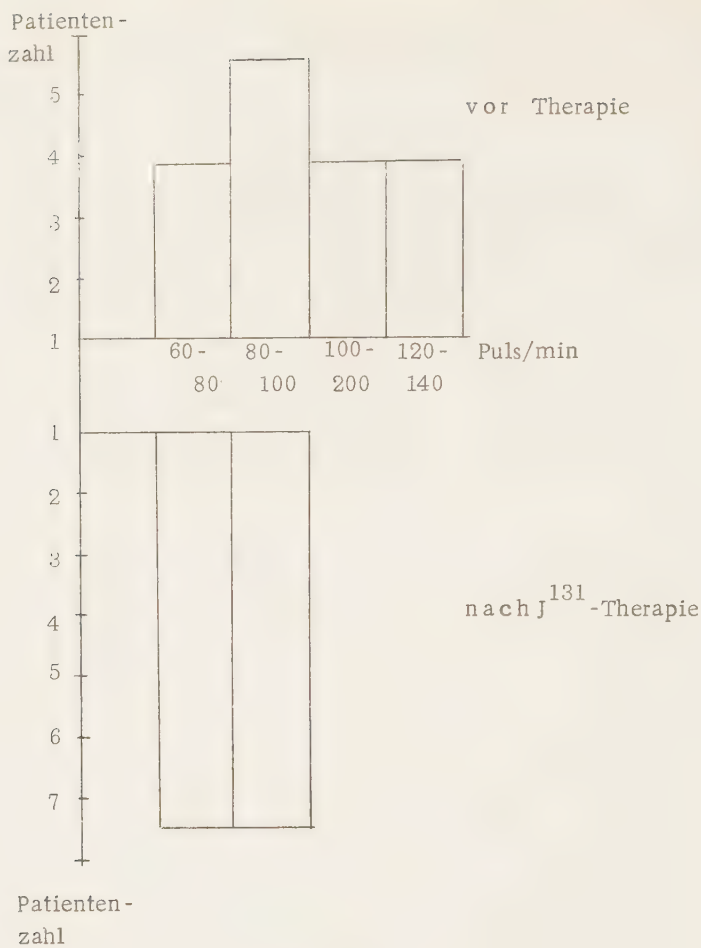
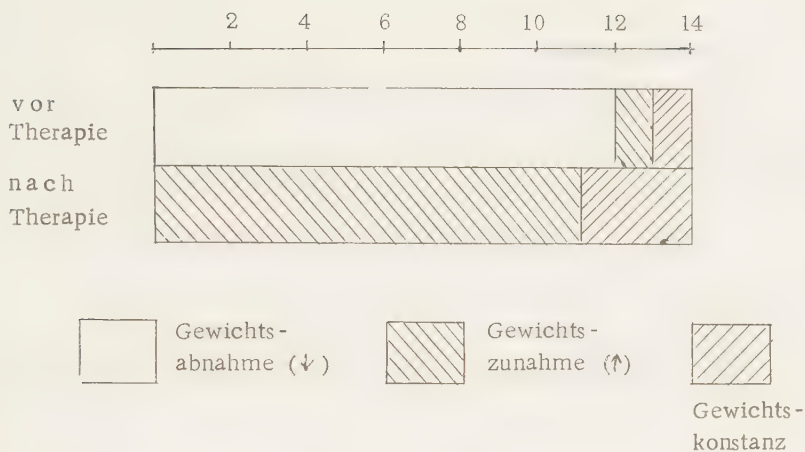


Abb. 17: Herzfrequenz vor und nach Therapie

ζ Halsumfang

Durchschnittlich ging der Halsumfang um 0,5 cm zurück. Unter Berücksichtigung der allgemeinen Gewichtszunahme von 5,6 kg dürfte die wahre Halsumfangabnahme etwa bei 1,0 cm liegen.



40 kg ↓ : 1 Fall
 16 kg ↓ : 2 Fälle
 10 kg ↓ : 2 Fälle
 5 - 8 kg ↓ : 5 Fälle
 2 - 4 kg ↓ : 2 Fälle

$\bar{m} = 10,4 \text{ kg} \downarrow : 86\% \text{ der Fälle}$

Abb. 18: Änderung des Körpergewichtes vor und nach Therapie

{. Tastbefund des Knotens

Bei 7 Fällen (50 %) war der Knoten klinisch und szintigraphisch verschwunden, bei einer Patientin war der Knoten bereits vor Therapie nicht palpabel.

Bei 3 (21,5 %) war trotz szintigraphischer Knotenausschaltung ein nur verkleinerter Knoten tastbar (Nr. 2/3/8/11).

Bei 4 (28,5 %) war klinisch und szintigraphisch der Knoten nur verkleinert.

2 Subjektive Beschwerden

6 von 14 Patienten waren vor Therapie deutlich hyperthyreot, darunter 2 (Nr. 5/7) lebensbedrohlich thyreotoxisch, 5 waren uncharakteristisch hyperthyreot, 3 euthyreot, 2 darunter mit nur geringen Beschwerden; bei Nr. 4 war im Zusammenhang mit einer diabetischen Stoffwechselentgleisung eine Akromegalie bei Hypophysentumor und kurze Zeit darauf ein toxisches Adenom diagnostiziert worden, gleichzeitig bestand, seit 9 Jahren, ein leichter Exophthalmus, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war sie beschwerdefrei.

11 von 14 Patienten waren nach Therapie euthyreot, 1 Patientin (Nr. 13) hypothyreot, 2 Patienten (Nr. 1/7) leicht hyperthyreot:

9 Patienten fühlten sich jetzt beschwerdefrei, darunter

1 Patientin (Nr. 9) mit szintigraphisch nicht verändertem toxischen Adenom und nur teilreaktiver Schilddrüse.

7 Patienten mit zerstrahlten toxischen Adenomen, darunter

1 strahleninduzierter Hypothyreosefall, der mit 30 Thybon^R pro die substituiert wurde.

4 Patienten hatten leichte Beschwerden, darunter

1 mit eindeutig zerstrahltem toxischen Adenom, war schon als Kind nervös

2 mit gleichhoher Aktivität im Adenomgebiet wie in der Umgebung (Nr. 6/8), Nr. 8 mit Symptomen einer vegetativen Labilität, bei Nr. 6 hatten sich die Herzsymptome, Arrhythmie, reduzierte Leistungsfähigkeit noch nicht ganz zurückgebildet, im Tastbefund war kein Knoten nachweisbar.

1 mit kaum verkleinertem toxischen Adenom, aber sehr guter Besserung aller objektiven Symptome, inzwischen ist die Patientin einem Herzinfarkt erlegen (Nr. 7).

1 Patient (Nr. 1) war subjektiv und objektiv nach einer Therapiedosis von 10 000 rad kaum gebessert, er wurde erneut therapiert.

Einzelsymptome

vor Therapie:

nach Therapie:

Erregbarkeit	71 ‰	28,5 ‰
Schlafstörungen	79 ‰	21,5 ‰
Hyperhidrosis	86 ‰	36 ‰
Wärmeempfindlichkeit	36 ‰	21,5 ‰
Tremor	72 ‰	21,5 ‰
Stuhlbeschleunigung	79 ‰	14 ‰
Heißhunger	21 ‰	-- ‰
Stenokardie	57 ‰	36 ‰
Glanzauge	36 ‰	7 ‰

4. Multiple toxische Adenome (6 Fälle, Abb. 27)

a. Radiojodspeicherung

Nach Therapie liegen die Jodaufnahmewerte nach 24 und 48 Stunden höher als vor Therapie:

Radiojodaufnahme:	Stunden	vor Therapie	nach Therapie
(%)	6	44,6 %	44,7 %
(Durchschnitt)	24	47,7 %	52 %
n = 6	48	46,5 %	51 %

doch mögen die Werte durch exogene Speicherungsdepression zweier Patienten (Nr. 2, Nr. 10) verfälscht sein.

Patientin Nr. 3 hatte vor Therapie einen starken Speicherungsabfall von 31,5 % von der 6. bis zur 48. Stunde hin, nach Therapie eine relativ hohe Plateaukurve, bei den übrigen Fällen hat sich deren Verteilung auf die 3 Speichertypen nach Therapie nicht geändert.

b. J^{131} -Serumgesamtaktivität

Durchschnittlich stieg der J^{131} -Serumwert von 1,07 auf 1,35 %/l an. Nach Therapie waren 2 von 4 Werten im Normbereich bzw. an der obersten Normgrenze, beide mit zerstrahlten toxischen Adenomen.

c. Gesamtschilddrüse im Szintigramm

Bei 50 % der multiplen toxischen Adenomen war das paranoduläre Gewebe szintigraphisch stumm (Nr. 1/2/6).

bei 50 % teilweise unterdrückt (Nr. 3/4/5).

Nach Therapie blieb die Schilddrüse bei Fall Nr. 2 unsichtbar, es stellten sich wiederum drei, diesmal etwas verkleinerte toxische solitäre Adenome dar, bei Fall Nr. 1 degenerativ verändert (s.u.). Auch bei Fall Nr. 5 mit kompensierten toxischen Adenomen fehlte eine Reaktivierung der zuvor stummen Schilddrüsenanteile. Bei den übrigen 3 Fällen kam es zu vollständiger Reaktivierung.

Mittlere Schilddrüsengröße:	vor TSH	nach TSH
vor Therapie	39,5 cm ²	57 cm ²
nach Therapie	46,5 cm ²	--

Zu einer Verkleinerung der gesunden Schilddrüse durch die komplette Ausschaltung der toxischen Adenome kam es bei 2 Patienten.

Durch die Aktivitätsausparungen war die Randkontur der Schilddrüse im Bereich der zerstrahlten toxischen Adenome mehrmals unterbrochen; die Radioelimination führte bei Fall Nr. 6 zu einem homogenen Impulsbild der Schilddrüse.

Nicht ganz vollständig reaktiviert war die Schilddrüse bei Fall Nr. 1 (siehe Fallbeschreibung).

3. toxisches Adenom

50 % hatten 3 toxische Adenome vor Therapie (Nr. 2/4/6),

50 % hatten 2 toxische Adenome (Nr. 1/3/5).

Die mittleren Größen der toxischen Adenome betrugen:

vor Therapie:

nach Therapie:

1. toxisches Adenom:	11 cm	3,8 cm	n = 6
2. toxisches Adenom:	4,7 cm	0,8 cm	n = 6
3. toxisches Adenom:	5 cm	1,3 cm	n = 3

a. 3 toxische Adenome (n = 3):

Zu einer Zerstrahlung aller 3 toxischen Adenome kam es bei 2 Patienten - hier war eine therapeutische Dosis von 25 000 rad verabreicht worden (Abb. 27).

Zu einer nur geringfügigen Verkleinerung bei Patientin Nr. 2. Nach einer anfänglichen Hyperthyreosedosis von 10000 rad hatte sich weder das szintigraphische Bild, noch die Beschwerden wesentlich gebessert; die Patientin erhielt nochmals (nach einem Intervall von 1 3/4 Jahren) eine Radiojodtherapie, diesmal von 30 000 rad unter Thybonschutz (70 μ g/die). Nach einem Viertel Jahr war die Patientin noch leicht hyperthyreot, nach einem weiteren Viertel Jahr mit Kuraufenthalt war die Patientin euthyreot, fühlte sich noch etwas nervös, hatte aber sonst keine Beschwerden, im Szintigramm stellten sich wiederum die 3, diesmal etwas verkleinerten Adenome dar.

b. 2 toxische Adenome (n = 3)

Zu einer Zerstrahlung beider toxischen Adenome kam es bei Fall

Nr. 3 nach einer therapeutischen Dosis von 15 000 rad !!

Zu einer Zerstrahlung eines von 2 Adenomen bei 2 Patienten (Nr. 1/5).
Zu Patientin Nr. 1 siehe Fallbericht.

Bei Patientin Nr. 3 war ein Viertel Jahr nach Therapie die Speicherung im Adenomknoten reduziert, nach 3/4 Jahren niedriger als in der umgebenden Schilddrüse; jetzt war das PBI¹²⁷ mit 2 1/2 pathologisch erniedrigt; 1 1/2 Jahre nach Therapie war jetzt im Gebiet der toxischen Adenome ein kompletter Speicherungsausfall, die gesunde Schilddrüse war vollständig reaktiviert, auch das PBI mit 5,7% und die J¹³¹-Speicherung im Normbereich, gleichzeitig waren auch die Beschwerden vollständig verschwunden.

Bei Fall Nr. 5 blieb die Schilddrüse 12 und 15 Monate nach Therapie ungenügend reaktiviert, wie auch der TSH-Test bestätigte. 1 toxisches Adenom war zerstrahlt, eines in seiner Größe kaum verändert. Subjektiv fühlte sich die Patientin nach 1 1/2 Jahr wieder auf dem Weg "heiter zu werden", nach einem und 1 1/2 Jahren war sie völlig beschwerdefrei.

d. PBI¹²⁷

Vergleichswerte liegen bei 3 Patienten vor. Im Durchschnitt sank das PBI von 11,9% auf 7,9% nach Therapie (Spanne 17,2 - 8,2 vor Therapie, 12,6 - 4,0 nach Therapie). Auch bei Patientin Nr. 1 mit dem pathologischen PBI von 12,6 war klinisch nach Therapie keine Hyperthyreose mehr diagnostiziert worden.

e. Cholesterin

Das Gesamtcholesterin war von 155 mg% auf 223 mg% nach Therapie angestiegen (n = 3), auf 302 mg% paradoxerweise bei Fall Nr. 1.

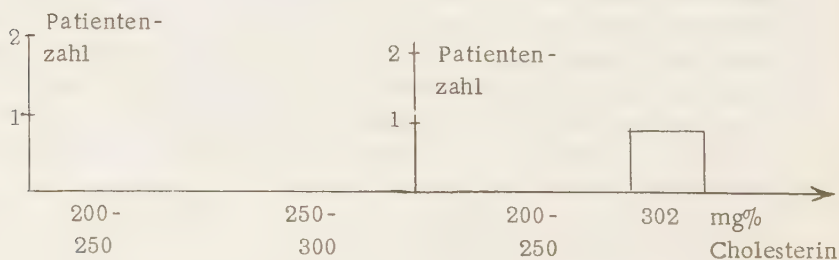


Abb. 19: vor Therapie

nach Therapie

f. Klinik

♂. Körpergewicht

Das Körpergewicht ist mit durchschnittlich 62,8 kg vor Therapie, 68,8 kg nach Therapie um 6 kg angestiegen. Gewichtsabnahme hatten vor Therapie 4 von 6 Patienten, im Mittel nahmen sie 8,6 kg (Spanne 3-13 kg innerhalb 1 Monat bis 25 Jahren) ab, nach Therapie um 4,8 kg (innerhalb 14 Monaten, Spanne 6 - 27 Monate) zu. Fall Nr. 3 hatte sogar nach Therapie um 2 kg abgenommen, hatte jetzt ein Durchschnittsgewicht, vor Therapie hatte sie 3 kg abgenommen.

13 kg Gewichtsabnahme;	1 Fall (Nr. 1) innerhalb 25 Jahren
10 kg " "	1 Fall (Nr. 6) innerhalb 1 Monat
7 kg " "	1 Fall (Nr. 2) innerhalb 20 Monaten
3 kg " "	1 Fall (Nr. 3)

♂. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war mit durchschnittlich 94 Schlägen pro Minute auf 81,6 nach Therapie abgesunken. Vor Therapie hatten 4 Patienten einen Puls zwischen 90 - 112/ min., nach Therapie noch 1 Patient mit 100/min. eine überhöhte Herzfrequenz, die aber vermutlich extrathyreoidale Ursache hatte (Nr. 4).

♂. Arrhythmie

Vor Therapie war Patientin Nr. 3 absolut arrhythmisch, nach Therapie hatte sie normalen Sinusrhythmus.

♂. Blutdruck

Die Blutdruckdifferenz verringerte sich um 11 mm Hg (= 23,5 %). Der systolische Blutdruck sank durchschnittlich von 141 auf 139 mm Hg, der diastolische stieg von 74 auf 85 mm Hg an (n = 6).

♂. Halsumfang

Im Durchschnitt ging der Halsumfang um 0,8 cm zurück. Bei Patientin Nr. 1 hatte der Halsumfang um 1 cm zugenommen, wohl wegen der gleichzeitigen Gewichtszunahme von 13 kg.

7. Subjektive Beschwerden

3 Patienten waren vor Therapie deutlich hyperthyreot (Nr. 1/2/6). Bei der Nr. 6 war seit 1 Jahr auch ein Diabetes mellitus bekannt,

1 Patientin war leicht bis mäßig hyperthyreot (Nr. 3)

2 Patienten euthyreot (Nr. 4/5). Nr. 5 klagte über stärkere Hitzeempfindungen und vor allem Müdigkeit, Nr. 4 fühlte sich subjektiv völlig beschwerdefrei, nach einem Kollaps war er ins Krankenhaus eingeliefert worden, dort wurde ein Diabetes diagnostiziert, gleichzeitig wurde man auf die vergrößerte Struma im Tastbefund aufmerksam, und anlässlich eines Radiojodtestes wurde ein toxisches Adenom entdeckt. Aspektmäßig war er vielleicht leicht hyperthyreot.

Nach Therapie waren alle Patienten außer Patientin Nr. 1 euthyreot. Letztere war nicht sicher euthyreot (siehe Fallbericht).

4 Patienten waren beschwerdefrei, was jedoch extrathyreoidal bedingt sein dürfte. Zusammenfassend waren also die klinischen Ergebnisse der Radiojodtherapie bei 5 von 6 Patienten ausgezeichnet, bei einer Patientin war eine gute Besserung eingetreten.

Fallbericht:

Patientin Nr. 1 hatte seit mehreren Jahren unter starker Nervosität, Tremor, feuchten Händen und Haarausfall zu leiden. Anfallsweise traten Atemnot und Herzbeschwerden auf, gleichzeitig hatte sie Angstgefühle. Seit 25 Jahren bemerkte die Patientin eine stetige Gewichtsabnahme, wegen stärkerer Herzbeschwerden, Gewichtsabnahme und Schwarzwerden vor den Augen suchte sie jetzt den Arzt auf, der keinen verdächtigen Befund am Magendarmtrakt, aber einen Grundumsatz von 69 % fand und die Patientin zur weiteren Abklärung der Hyperthyreose an unsere Isotopenabteilung überwies.

Bei einem Radiojodtest mit Szintigramm war die Speicherungshöhe und der Speicherungsverlauf normal, das Szintigramm jedoch zeigte einen episternalen, ca. apfelgroßen Knoten links und einen markstückgroßen Knoten im Bereich des Jugulum; die Radioaktivität lokalisierte sich allein auf diese beiden Knoten; nach TSH-Gabe kam jetzt auch der rechte Schilddrüsenlappen gut zur Darstellung, vor allem kranial, während kaudal, wohl auf Grund regressiver Veränderungen die Speicherung schütter blieb. Im Röntgenbild waren in diesen Bezirken Kalkeinlagerungen zu finden, die auch die Trachea leicht einengten.

Klinisch war die Patientin in deutlich reduziertem Ernährungs-
stand, leicht kachektisch, machte einen müden, geschwächten
Eindruck, hatte einen sehr unruhigen Schlaf, schlechten Appetit,
auffallend feuchte Hände, eine auf 38° erhöhte Temperatur,
letztere wohl Folge einer leichten Cystitis. Das Gewicht betrug
45,5 kg, der Blutdruck 125/50 mm Hg, die Herzfrequenz 104/min.
Das Gesamteiweiß war mit 5,4 g % etwas vermindert, das Choleste-
rin mit 152 mg% an der untersten Normgröße, das PBI¹²⁷ im Serum
mit 17,2 μ pathologisch erhöht.

Die Patientin erhielt unter Thyb^Ronschutz (60₁-) eine therapeutische
Dosis von 5 000 rad. Die daraufhin verstärkten thyreotoxischen Be-
schwerden konnten unter Sedativa gut beherrscht werden.

Eine Woche bereits nach der Verabreichung von 20 mCi Radiojod
kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens. Die
Haut wurde trockener, die Patientin konnte wieder schlafen, die
Gespräche im Traum hörten auf.

Sonstige Medikamente: Strophantin mit Vitaminen (C- und
B-Komplex), Phanodorm^R, Insidon.

Die Patientin war angehalten, in 3 Monaten nochmals zu einem
Kontrolltest zu kommen, kam aber erst 2 1/4 Jahre später auf eine
schriftliche Aufforderung hin. Sie war jetzt mit ihren 77 Jahren
in ausreichendem Allgemeinzustand, gutem Ernährungszustand,
hatte 15 kg Gewicht zugenommen; allerdings gab sie an, daß
nach vorübergehender fast völliger Beschwerdefreiheit seit 2 Jahren
erneut stechende Schmerzen in der Herzgegend auftreten würden,
die sich auf Nitrollinual hin besserten, außerdem Atemnot bei Be-
lastung, Herzklopfen, Schwarzwerden vor den Augen. Außerdem
bemerkte sie wieder eine Knotenbildung am Hals, die zuweilen
schmerzhaft war.

Wir tasteten an der linken Halsseite einen weichen, schluckver-
schieblichen Knoten von etwa Kirschgröße; im Szintigramm stellte
sich jetzt, vor allem in den kranialen Bezirken, der rechte Schild-
drüsenlappen dar; das linke episternal gelegene Adenom war deut-
lich verkleinert, speicherte aber immer noch am intensivsten
Radiojod, während im Bereich des Jugulums keine Aktivität mehr
registriert wurde. Unter TSH kam es jetzt zu einer weiteren Akti-
vitätszunahme im Szintigramm, vor allem im linken Lappen kranial,
während kaudal das Speicherungsbild locker blieb. Im Röntgenbild
war die Trachea in diesen Bereichen gering beweglich, von ungleich-
mäßiger Weite - Hinweise also für eine Narbenverschwielung der

Schilddrüse - , beim Schlucken wurde rechts parasternal eine Verschattung angehoben.

Weitere Werte: RR 120/70, also Anstieg des diastolischen Wertes um 20 mm Hg, Herzfrequenz 72/min. (zuvor 104/min), PBI¹²⁷ 12,6; der relativ hohe Wert sollte nochmals überprüft werden.

Cholesterin 302 mg%.

V. B. STATISTISCHE ÜBERPRÜFUNG

1. Mittelwertstatistik:

Wie TABELLE 6 und Abb. 21 zeigen, sind die Standardabweichungen von den einzelnen Mittelwerten der J^{131} -Speicherung nach 6/24/48 Stunden vor und nach Therapie bei den 3 Formen des toxischen Adenoms: kompensiert, dekompensiert und Grenze zur Dekompensation überraschend groß. Abb. 20 zeigt die beachtliche Streuung der Einzelwerte der J^{131} -Speicherung vor und nach Therapie bei den 3 toxischen Adenomformen. Erläuterungen zu TABELLE 6:

Iw = Irrtumswahrscheinlichkeit (5 %)

$$Vp = \sqrt{\frac{2}{N}} \cdot t_{5\%} \text{ (für } N - 1 \text{)}$$

$$V_G = \bar{x} \pm Vp = \frac{\text{obere}}{\text{untere}} \text{ Vertrauensgrenze}$$

2. Differenzwertstatistik:

a. Nach TABELLE 7 war nur die Differenz des 6 - 6 Stundenmittelwertes zwischen vor und nach Therapie beim dekompensierten toxischen Adenom statistisch hochsignifikant; bei den übrigen Differenzwerten war kein signifikanter Unterschied nachweisbar, doch mögen unter günstigeren Bedingungen, u. a. größere Fallzahl, zwischen den 6 - 6 Stundenwerten, 24 - 24 Stundenwerten und 48 - 48 Stundenwerten bei den Grenzfällen und den 6 - 6 Stundenwerten bei den kompensierten toxischen Adenomen die Tendenzen zu einem statistischen Unterschied zeigen, statistisch signifikante Unterschiede bestehen, jedoch nur mit großer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 24 - 24 Stundenwerten und 48 - 48 Stundenwerten bei den kompensierten toxischen Adenomen. Letzteres war auch theoretisch zu erwarten, falls eine bedeutende Strahlenschädigung des gesunden Schilddrüsengewebes nach Therapie ausgeschlossen werden kann, da bei kompensierten toxischen Adenomen der Definition nach bereits vor Therapie eine normale Schilddrüsenfunktion aufrechterhalten wird.

b. TABELLE 8 bringt eine Differenzwertanalyse der J^{131} -Speicherung vor und nach Therapie mittels einfacher Varianzanalyse und Studenttest,

Die statistische Überprüfung der J^{131} -Speicherung zeigte mit Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % eine deutliche Signifikanz bei folgenden Vergleichsgruppen:

1. 6 - 6 Stunden Differenzwert zwischen dekompensiert und Grenzfälle
2. 6 - 24 Stunden Differenzwert zwischen dekompensiert und Grenzfälle
3. 6 - 48 Stunden Differenzwert zwischen dekompensiert und Grenzfälle

signifikante Unterschiede bei folgenden Vergleichsgruppen:

1. 6 - 24 Stunden Differenzwert zwischen dekompensiert und kompensiert
2. 6 - 48 Stunden Differenzwert zwischen dekompensiert und kompensiert

Fehlerquellen, Standarddeviation und kleine Fallzahl erlauben bei einem Teil der übrigen Differenzwerte lediglich Tendenzen zu einem Unterschied abzugrenzen, jedoch keine Signifikanz.

Für eine große Standarddeviation sind u. a. folgende Faktoren verantwortlich:

unausgewähltes Patientengut, unerkannte iatrogene Speicherungsdepression vor Therapie, verschiedene Grade der Zerstörung des toxischen Adenoms nach Therapie (Extrem: Hyperthyreose-Hypothyreose), unterschiedlicher Zeitraum zwischen Therapie und J^{131} -Speicherungstest, physiologische Schwankungen der Radiojodaufnahme, verschiedenes Alter der Patienten.

Zusammenfassung:

Eine Abgrenzung zwischen kompensierten toxischen Adenomen, dekompensierten toxischen Adenomen und an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen ließ sich statistisch mittels der J^{131} -Differenzwertanalyse nicht sichern, wohl auf Grund der großen biologischen Variation, die diesem Komplex innewohnt.

TABELLE 6: Mittelwertstatistik der J¹³¹-Speicherung

1.) dekompensierte toxische Adenome

Gruppe 1.)	Maß- inter- vall pro h	N Zahl der Fälle	$\bar{x}$ Mittel- wert	Varianz s^2	Standard- abweichung s	S in % von $\bar{x}$	V _p 5% Iw	obere V _G Vertr. - Grenze	untere V _G	Anzahl innerhalb V _G	Anzahl innerhalb i. % v. N.
vor Therapie	6	20	52,55	130,4	11,4	21	6,15	57,9	47,2	12	60 %
	24	20	52,6	130,9	11,4	21	5,35	58,0	47,4	6	30 %
	48	20	48,9	178,5	13,4	28	6,25	55,2	42,7	6	30 %
nach Therapie	6	20	38,3	259,2	16,1	42	7,43	45,7	30,8	6	30 %
	24	20	45,3	289,3	17,0	38	7,95	53,3	37,4	6	30 %
	48	20	43,6	343,6	18,5	42	8,66	52,3	34,9	7	35 %

Fortsetzung der TABELLE 6:

2.) an der Grenze zur Dekompensation stehende toxische Adenome

Gruppe 2.)	Maß- inter- vall pro h	N Zahl der Fälle	$\bar{x}$ Mittel- wert	Varianz s^2	Standard- abweichung s	s in % von $\bar{x}$	V_p 5% Iw	obere V_G Vertrauens- Grenze	untere V_G	Anzahl innerhalb V_G	Anzahl innerhalb 1. % v. N.
Grenz- fälle vor Therapie	6 24 48	13 13 13	42,8 49,8 47,8	212,2 122,7 86,5	14,6 11,1 9,3	34 22 21	8,8 6,7 5,6	51,6 56 53	34 43 42	5 6 6	38,5 46 46
nach Therapie	6 24 48	13 13 13	40,5 47,5 44,0	146,3 108,4 119,2	12,1 10,4 10,9	30 22 25	7,3 6,3 6,6	48 54 50,6	33 41 37	8 6 6	61,5 46 46

Iw = Irrtumswahrscheinlichkeit

Fortsetzung der TABELLE 6:

3.) kompenzierte toxische Adenome

Gruppe 3.)	Maß- inter- vall pro h	N Zahl der Fälle	$\bar{x}$ Mittel- wert	Varianz s^2	Standard- abweichung s	s in % von $\bar{x}$	V_p 5% Iw	obere V_G Ver- trauens- grenze	untere V_G	Anzahl innerhalb V_G	Anzahl innerhalb i. % v. N
Kompen- siert vor Therapie	6 24 48	15 15 15	50 54,6 52,5	202,7 131,8 142,5	14,2 11,4 11,9	28,5 21 23	7,7 6,2 6,5	58 61 59	42 48 46	4 5 5	27 33 33
nach Therapie	6 24 48	15 15 15	41,7 52,3 48,7	274,1 469,7 268,6	16,5 21,7 16,4	39,5 41,5 33,7	8,9 5,6 8,9	51 58 58	33 44,5 40	7 6 6	47 40 40

Iw = Irrtumswahrscheinlichkeit

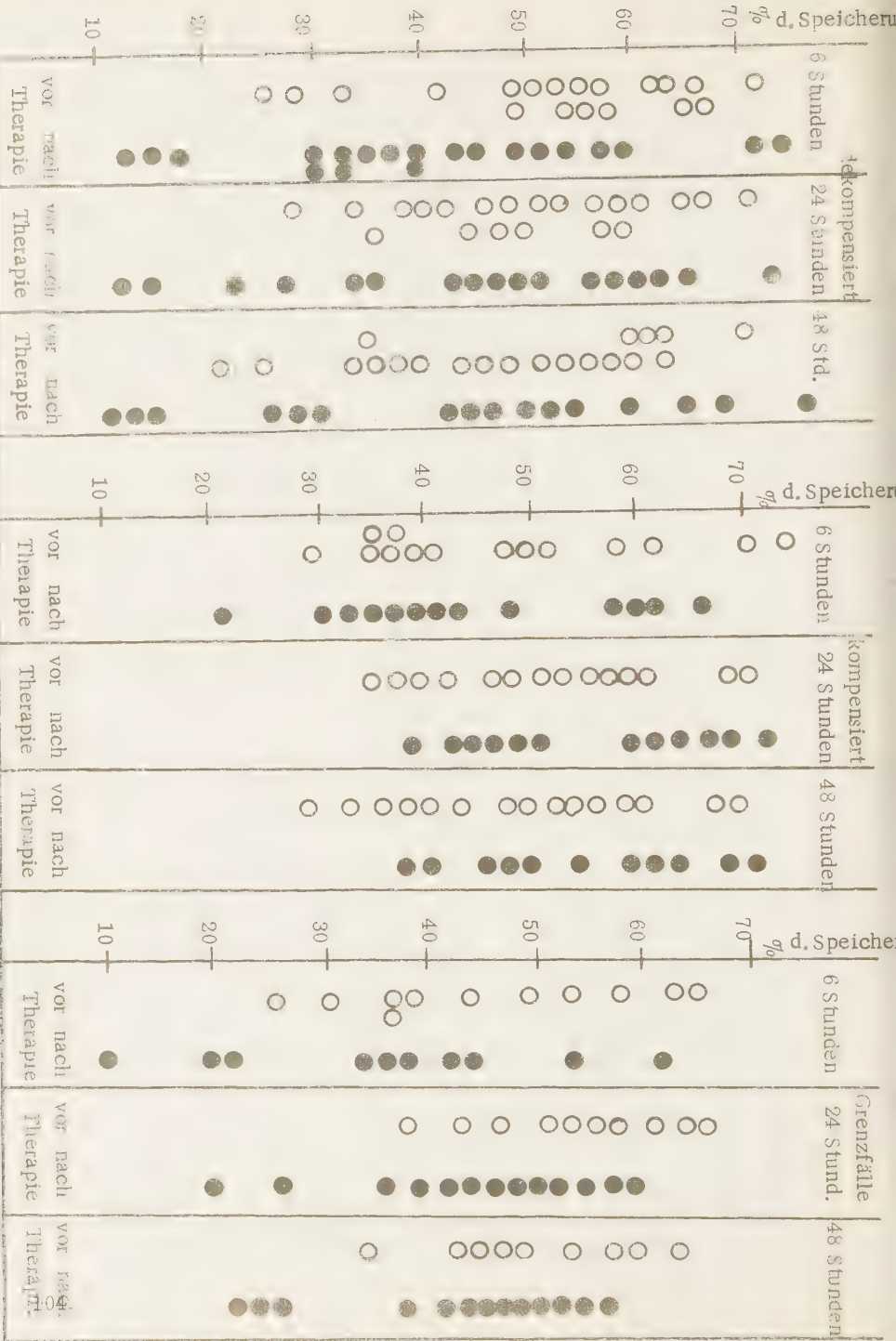


Abb. 20: Einzelwerte der ^{131}I -Speicherung vor und nach Therapie

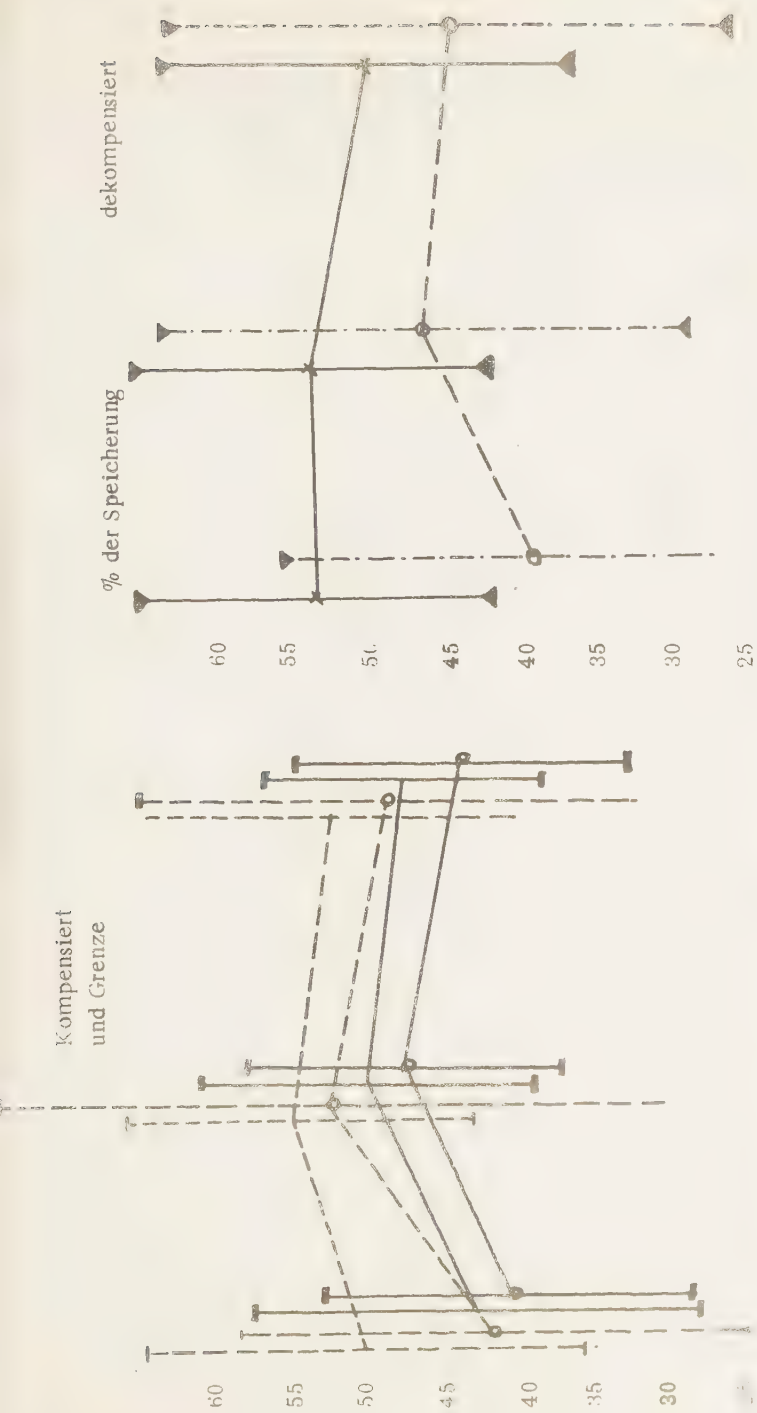


Abb. 21: Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm s$) der Radiojodspeicherung bei dekompensierten (Δ), an der Grenze zur Dekompensation stehenden ($\circ$) und kompensierten (—) toxischen Adenomen vor und nach (o) Therapie.

TABELLE 7: Prüfung der Signifikanz der Differenz (jeweils vor und nach Therapie) zweier Mittelwerte, beim kompensierten, dekompen-
sierten und an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxi-
schen Adenom.

Meßwerte	D	s	t	P	Art des Adenoms
J-131- Aufnahme (Stunden)					
6 - 6	13,8	+ 13,85	4,45	0,001	dekompen- siert
24 - 24	7,85	+ 15,7	2,24	< 0,05	
48 - 28	5,25	+ 16,1	1,46	> 0,05	
6 - 6	8,27	+ 18,8	1,70	> 0,05	kompensiert
24 - 24	3,20	+ 16,4	0,76	> 0,05	
48 - 48	3,73	+ 17,2	0,83	> 0,05	
6 - 6	2,5	+ 15,6	0,58	> 0,05	an der Grenze zur Dekompensation
24 - 24	2,4	+ 9,7	0,56	> 0,05	
48 - 48	3,0	+ 8,7	1,25	> 0,05	

Zeichenerklärung:

D = Mittelwertdifferenz

s = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz

t = statistische Abweichung

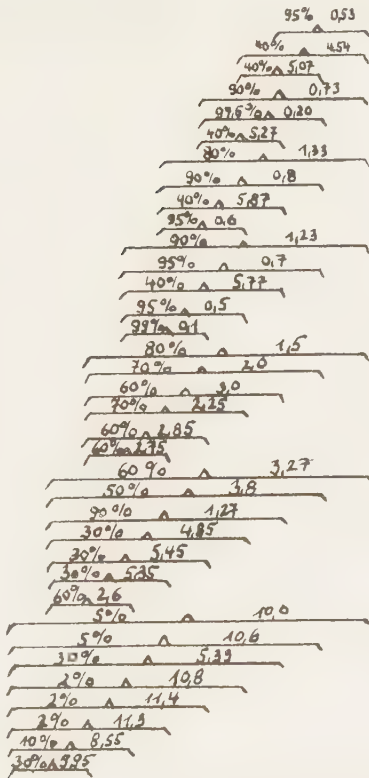
P = statistische Wahrscheinlichkeit

J^{131} -Speicherung

Differenzwertanalyse vor und nach Behandlung (mittels einer einfachen Varianzanalyse und Student-Test)

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9.

Δ - Werte und Signifikanzprüfung, Angabe als Iw i. %



es besteht:

deutlich signifikanter Unterschied zwischen:

in Bezug auf die Δ -Werte von t nach Behandlung

- 1) dekompensiert 6h und Grenzfälle 6h J^{131} -Sp.
- 2) dekompensiert 6h und Grenzfälle 24h
- 3) dekompensiert 6h und Grenzfälle 48h
- 1) dekompensiert 6h und kompens. 24h
- 2) dekompensiert 6h und kompens. 48h

signifikanter Unterschied

zwischen:

+ J^{131} -Sp. = J^{131} -Speicherung

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
$\bar{d}$ in % von $\bar{x}$ vor Behandlung	26	15	10,7	5,9	4,8	6,3	16,6	5,9	7,2
$\bar{d}$	13,8	7,85	5,25	2,5	2,4	3,0	8,27	3,2	3,73
J^{131} -Aufnahme (Stunden)	6 h	24 h	48 h	6h	24 h	48 h	6 h	24 h	48 h
Art des toxischen Adenoms	dekompensiert			an der Grenze zur Dekompen- sation			kompensiert		

E. DISKUSSION

Von 61 Patienten mit toxischen Adenomen, die mit Radiojod behandelt wurden, war bei einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 1 1/4 Jahren nach einer Therapie "lege artis"

subjektiv:

in 82 % der Fälle eine Heilung der klinischen Beschwerden eingetreten;

objektiv war das toxische Adenom zerstrahlt in

- a. 74 % der Fälle mit dekompensierten toxischen Adenomen
- b. 77 % der Fälle mit an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen
- c. 53 % der Fälle mit kompensierten toxischen Adenomen
- d. 3 von 6 Fällen mit multiplen toxischen Adenomen

Falls die atypisch therapierten (16) toxischen Adenome mitberücksichtigt werden, sinkt die objektive Heilungsquote auf 64 % (14 von 22 Fällen) bei den dekompensierten toxischen Adenomen, auf 72 % (10 von 14 Fällen) bei den an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen, auf 42 % (8 von 19 Fällen) bei den kompensierten toxischen Adenomen.

In der Regel wurde die Dosierung mit 30 000 rad vorgenommen. 11 Patienten wurden aus klinischen oder sonstigen Gründen mit einer Dosis von nur 5 - 15 000 rad behandelt.

Komplikationen:

1. Leichte Nebenwirkungen unter der Therapie

traten in 13 % der behandelten Patienten auf; sie waren flüchtig und konnten ausnahmslos gut medikamentös beherrscht werden, wie Schwellung und Ödembildung im Halsbereich, interkurrente grippale Infekte. Knetchenausschlag im Gesicht, Rheumaschmerzen, stenokardische Beschwerden und Tachykardie, depressive Stimmungslagen, Übelkeit mit Brechreiz; jedoch sahen wir niemals ernste Exacerbationen der Hyperthyreose-symptomatik, wie sie vereinzelt von anderen Autoren nach Radiojodtherapie beobachtet wurden;

SAVOI (1961) ein Todesfall nach einer verschärften thyreotoxischen Krise, eine 8tägige Bewußtlosigkeit in der Hamburger radiologischen Klinik (BAY 1965) und ferner einmal ein 8 Tage anhaltendes schweres Erbrechen

(SKILLERN 1962).

2. An wesentlichen Spätkomplikationen

beobachteten wir in 2 von 61 Fällen eine Unterfunktion. Eine Verschlechterung der Hyperthyreosesymptomatik oder ein Exophthalmus traten nicht auf.

a. Eine der beiden Fälle mit Unterfunktion hatte zuvor ein dekompensiertes toxisches Adenom (Tab. Nr. 17). Die Therapie wurde hier atypisch durchgeführt; wegen klinisch starker Herzbeschwerden wagte man keine Schilddrüsenhormongabe, außerdem wurde mit 2wöchigem Abstand fraktioniert therapiert (1. Dosis 10 000, 2. Dosis 20 000 rad).

Die Therapie wurde hier also ohne Trijodthyroninschutz durchgeführt, so daß gerade bei der 2. Therapie eine Strahlenschädigung des gesunden Schilddrüsenlappens eintrat. Durch dieses atypische Vorgehen mußte in Anbetracht des Alters und der klinischen Indikation (Tachyarrhythmien) eine Unterfunktion von vornherein in Kauf genommen werden.

b. Bei einem 2. Fall mit an der Grenze zur Dekompensation stehendem toxischen Adenom (Tab. Nr. 13) war 5 Tage nach einem diagnostischen Test unter thyreotropem Hormon die therapeutische Dosis gegeben worden. Außerdem wurde aus klinischen Gründen nur 40% Trijodthyronin an je 2 Tagen vor und nach der Therapiegabe verabreicht, was selbstverständlich viel zu wenig ist.

Auch in diesem 2. Fall mit posttherapeutischer Unterfunktion ist somit die Ursache in einer Mitbestrahlung des gesunden Schilddrüsenanteils mangels genügenden Schilddrüsenhormonschutzes offensichtlich zu suchen.

Bei einem Therapievorgehen "lege artis" war somit in keinem Fall eine manifeste Unterfunktion aufgetreten. Dies steht in Einklang mit der Literatur:

HORST (1960) beobachtete nur einmal eine Unterfunktion bei einem dekompensierten toxischen Adenom, das ebenfalls ohne Trijodthyroninschutz therapiert worden war. Szintigraphische Kontrollen zeigten bereits einige Tage nach Therapie, daß eine große Menge radioaktiven Jods von der gesunden Schilddrüse aufgenommen worden war. SKILLERN (1962) erwähnt einen Fall mit Unterfunktion, bei dem kurz vor Therapie die Schilddrüse mit thyreotropem Hormon stimuliert wurde. MOLNAR (1965) berichtet über einen Fall mit Unterfunktion nach einer verabreichten Gesamtaktivität von 75 mCi, die ohne Schilddrüsenhormonschutz in 2 Dosen gegeben wurde. Über je einen Fall von Unterfunktion berichten ebenso GILBERT (1965) und

(1964), SAVOIE (1961), ohne dabei auf die Ursache näher einzugehen.

Die Komplikationen einer manifesten Unterfunktion bei "gezielter" operativer Knotenausschaltung wurde nach dem Schrifttum gleichfalls noch nicht beobachtet, so daß beide Therapieverfahren in dieser Beziehung etwa gleichzusetzen sind. MOLNAR (1965) berichtet über 2 Unterfunktionen nach Thyreoidektomie 1 Unterfunktion nach einseitiger Lappenresektion; WILA NSKY (1952) eine temporäre Unterfunktion nach partieller Thyreoid-ektomie.

Passagere Unterfunktionen nach Enucleation des Knotens wurden jedoch häufiger beobachtet:

BAY (1965) fand bei 2 Fällen die J^{131} -Speicherungswerte und den J^{131} -Serumwert 6 Tage nach der Operation im Unterfunktionsbereich, die Speicherungshöhe änderte sich auch nach TSH-Gabe nicht. GILBERT-DREYFUS fand ebenso mehrere passagere Unterfunktionen unter seinen therapierten Patienten.

Auch wir beobachteten in unserem Krankengut unter den 61 radiojodtherapierten Patienten 19 relativ niedrige PBI^{127} -Werte (1,4 - 3,4), darunter mit gleichzeitig erniedrigten J^{131} Speicherungswerten (Maximum unter 30 %), 2 weitere mit isoliert erniedrigten Speicherungswerten. Obwohl sich klinisch in keinem einzigen Fall Zeichen einer Unterfunktion fanden - sowohl weitere Gewichtszunahmen, erniedrigter Puls, Symptome wie kühle Haut, Hautveränderungen, Müdigkeit, geistige Verlangsamung, als auch ein über 250 mg% erhöhter Cholesterinspiegel fehlten in allen Fällen - ist hier theoretisch möglich, daß später im Einzelfall eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen notwendig werden wird. In all den Fällen, bei denen inzwischen eine Nachuntersuchung durchgeführt wurde (Szintigramm und Radiojodspeicherungstest, klinisches Bild und Laborbefunde), war eine Normalisierung der Befunde eingetreten, so daß es sich hier um passagere Unterfunktionszustände mit noch nicht voll funktionierendem Schilddrüsengewebe gehandelt haben mag.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang eine an der chirurgischen Universitätsklinik München an einem dekompensierten toxischen Adenom gezielt operierte 14jährige Patientin, bei der eine Radiojoduntersuchung 3 Monate nach Therapie eine erniedrigte Speicherungshöhe mit noch im Normbereich liegendem PBI^{127} , nach 6 Monaten ein weiteres Absinken des PBI -Wertes auf 3,3, anzeigte. Absetzen der Thybon^R-Medikation (10 mg/die) führte zu einem Gewichtsanstieg und zu einem Anschwellen des gesunden Schilddrüsenlappens, der im Szintigramm etwas hyperplastisch erschien. Der Lappen, an dessen unteren Pol das etwa haselnußgroße toxische

Adenom gelegen war, blieb außer einem kleinen Aktivitätsbezirk stumm. 1 Jahr nach der Operation konnte die Thybonmedikation auf 5 μ /die reduziert werden.

Eine Enucleation, damit auch eine Radiojodresektion kann also trotz Schonung des gesunden Schilddrüsengewebes zu zumindest vorübergehenden hypothyreoten Funktionslagen leichten Grades führen. Nach MOLNAR (1965) mag ein "low reserve thyroid state" nach Radiojodresektion von großen toxischen Adenomen mit langer Krankheitsanamnese durch die zu überwindende Inaktivitätsatrophie bei eventuell gleichzeitiger Druckatrophie des paranodulären Gewebes zustandekommen. Dennoch scheint es mir sehr problematisch, die in unserem Krankengut aufgetretenen vorübergehend erniedrigten PBI^{127} -Werte immer mit passageren Unterfunktionszuständen gleichzusetzen. Gerade die Häufigkeit der PBI -Schwankungen, vor allem die Beobachtung, daß diese Schwankungen gehäuft bei unterdosierten toxischen Adenomen auftreten, die klinisch noch Beschwerden machen, im Szintigramm noch aktiv erscheinen und bei denen erst im TSH-Test die Reaktivierung der gesunden Schilddrüse erfolgt, sprechen gegen passagere Unterfunktionszustände bei zumindest einem größeren Teil der Patienten. 5 von 7 Patienten, bei denen die Speicherswerte bzw. PBI^{127} -Werte ausgeprägter erniedrigt waren, hatten eine therapeutische Radiojoddosis von nur 5 000 - 150 000 rad bekommen ! Außerdem bedarf der Normbereich des PBI^{127} , vor allem die untere Normgrenze in unserem Kropfendemiegebiet einer nochmaligen Überprüfung.

Die Beobachtungszeit und das überschaubare Patientengut ist zu klein, um endgültige Aussagen über die Hypothyreosehäufigkeit, vor allem bezüglich der Spätmyxödeme zu machen.

Allerdings sind hohe Antikörpertiter bei toxischen Adenomen eine Rarität (UTHGENANN 1966, FELLINGER 1965 nur ein Fall), eine Überdosierung ist nach ausreichendem Schilddrüsenhormonschutz nicht zu befürchten (OBERDISSE 1963, KLEIN 1963 b), eine hohe Dosierung würde wiederum die Gefahr eines Thyreoglobulinaustrittes nach Art einer subakuten Thyreoiditis herabsetzen (FREEDBERG 1952) und damit einer möglichen Autoimmunisierung:

3 Faktoren also, die als Ursache einer Unterfunktion nach Radiojodtherapie bei Hyperthyreosen ernstlich erwogen werden, scheinen bei toxischen Adenomen höchstens eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Unter der Voraussetzung eines ausreichenden Thybon^R-Schutzes bliebe für eine Strahlenschädigung des gesunden Schilddrüsengewebes nur noch die

-Strahlung übrig, die mit 10 % an der effektiven Gewebstdosis beteiligt ist. Allerdings konnten wir bei kompensierten toxischen Adenomen selbst bei Thybon^R-Dosen von 80 - 100 μ /die, die wir, vom Therapietag an gerechnet, 8 Tage zuvor einschleichend und 45 Tage danach ausschleichend gaben, in der Regel eine nur unzureichende Unterdrückung bei einem etwa 8 Tage nach Therapie durchgeführten Kontrollszintigramm sehen (Abb. 26 und 29) !

Dies läßt eine höhere posttherapeutische Unterfunktionsrate bei den kompensierten toxischen Adenomen erwarten. Dennoch unterscheiden sich die objektiven Befunde wie Cholesterin und PBI¹²⁷ bei beiden Adenomformen (kompensiert und dekompensiert) nicht wesentlich voneinander;

Das Gesamtcholesterin ist bei den kompensierten toxischen Adenomen von 172 mg% auf 185 mg% angestiegen, bei den dekompenzierten von 193 mg% auf 222 mg%, das PBI¹²⁷ von $9,6 \times$ auf $3,9 \times$ bei den kompensierten und von $9,6 \times$ auf $4,2 \times$ bei den dekompenzierten toxischen Adenomen gesunken.

Da trotz Mitbestrahlung der gesunden Schilddrüse bisher keine manifeste Unterfunktion nach einer Therapie "lege artis" aufgetreten ist, mag ein Vergleich mit euthyreoten Strumen gerechtfertigt sein. Auch hier werden, wohl auf Grund größerer Funktionsreserven, wesentlich weniger Hypothyreosen als bei therapierten hyperthyreoten Strumen beobachtet (HORST 1964, KEIDERLING 1964, LOCHER 1965).

Eine Ausnahme machen hierin die "Erfordernisrezidivstrumen", die wiederum hypothyreosegefährdet sind (FREY et al. 1965). Falls gleichzeitig ein toxisches Adenom vorliegt, wird die Strahlendosisberechnung problematisch. Dies war bei 3 von 61 Patienten, das ist in 5 % der Fälle. Trotz szintigraphischer Knotenausschaltung des toxischen Adenoms in 2 Fällen nach früheren Strumektomien fühlten sich beide Patienten nicht beschwerdefrei; sie hatten lokale Drucksymptome wie Globusgefühl bzw. Belastungsdyspnoe, zeigten Zeichen vegetativer Labilität wie innere Unruhe, Neigung zu Schwitzen, Frieren, Symptomen also, wie sie bei größeren diffusen Strumen häufiger beobachtet werden (OBERDISSE 1962).

Klinische Restsymptome nach Therapie:

In 14 von 61 behandelten Patienten war keine Beschwerdefreiheit erreicht worden, jedoch waren außer den beiden Rezidivstrumen nur 2 Patienten darunter, die eine klassische Therapie erhalten hatten: eine therapeutische Radiojoddosis von 20 000 - 30 000 rad unter gleichzeitigem Schilddrüsenhormonschutz. Bei den übrigen Patienten wurde der Erfolg der Radiojodtherapie 112 $\times$ bei klinisch euthyreoten Fällen wurde meist kein PBI¹²⁷ bestimmt.

durch Störfaktoren wie: exogene Jodzufuhr, Thyreostatika, ein- bis mehrmalige Hyperthyreosedosen mit oder ohne Trijodthyroninschutz beeinträchtigt.

1. Restbeschwerden nach einer Therapie "lege artis"

Von den kompensierten toxischen Adenomen zeigte nur noch eine Patientin nach klassischer Therapie Beschwerden im Sinne eines toxischen Adenoms. Die lebhaft Patientin klagt noch über Schläfrigkeit tagsüber, jedoch Schlafstörungen nachts, über innere Unruhe und Herzklopfen bei Belastung; sie ist mit einem Gewicht von 51 kg bei einer Körpergröße von 1,58 m immer noch etwas untergewichtig, das PBI^{127} liegt jetzt mit $5,9 \frac{\mu\text{Ci}}{\text{d}}$ im Normbereich, das Gesamtcholesterin war bereits vor Therapie mit 262 mg% etwas hoch. Das Szintigramm hat sich gegenüber vor Therapie nicht wesentlich verändert, es stellt sich ein schmaler Streifen gesunden Schilddrüsengewebes und das toxische Adenom dar (Fall Nr. 8, Tabelle 19). Hier dürfte in Bezug auf die mittlere Dosierung von $16,5 \text{ mCi} / 11 \text{ cm}^2$ Adenomfläche bei den kompensierten toxischen Adenomen, mit 12 mCi pro 12 cm^2 Adenomfläche etwas zu wenig Radioaktivität verabreicht worden sein. Wegen individueller Wünsche der Privatpatientin war die therapeutische Dosis (30 000 rad) vorsichtig berechnet worden.

Von den an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenomen hatte noch ein Patient geringe Restbeschwerden nach einer Therapie von 30 000 rad. Der Patient, der einen Streßberuf ausübt, ist immer noch etwas unruhig, hat leichte Schlafstörungen, einen leichten Fingertremor und eine leichte absolute Arrhythmie. Der Cholesterinspiegel im Blut ist gegenüber vor Therapie mit 193 mg% unverändert, das PBI^{127} jedoch von $9,1 \frac{\mu\text{Ci}}{\text{d}}$ auf $4,4 \frac{\mu\text{Ci}}{\text{d}}$ und die Herzfrequenz von 74 - 105 Schlägen/min. auf 60/min. abgefallen. Im Szintigramm imponiert ein homogenes Impulsbild einer auf der Seite des ehemals toxischen Adenoms vergrößerten Schilddrüse.

Abgesehen von der eventuell altersbedingten absoluten Arrhythmie sprechen die normalisierten objektivierten Symptome für eine mehr berufsbedingte Ursache der inneren Unruhe (Patient Nr. 6, Tabelle 18).

2. Restbeschwerden nach atypischer Therapie:

a. Kompensierte toxische Adenome:

6 kompensierte toxische Adenome mit Restbeschwerden waren atypisch

therapiert worden:

Eine Patientin (Nr. 15, Tab. 19) mit überdurchschnittlich großem Adenom bei ausgeprägt regressiven Veränderungen im überdurchschnittlich großem Adenom bei ausgeprägt regressiven Veränderungen im Zentrum und einer Knotenanamnese von 20 Jahren ist nach einer therapeutischen Dosis von 5 000 rad unter Thybon^R-Schutz noch deutlich untergewichtig, aspektmäßig erregt, hat noch eine absolute Arrhythmie, Herzklopfen und ein Globusgefühl. Das Gesamtcholesterin liegt mit 142 mg% jetzt unterhalb des Normbereiches, das PBI¹²⁷ mit 5,1 – jedoch im Normbereich.

Da in solchen Fällen die effektive Dosis nur geschätzt werden kann, außerdem die Zerstrahlung eines, den ganzen Schilddrüsenlappen einnehmenden toxischen Adenoms bei gleichzeitig atrophischem Gegenlappen (TSH-Test) zur Unterfunktion führen dürfte, wurde der Patientin die Operation empfohlen und, als sie dies ablehnte, eine Radiojoddosis zur Aktivitätsminderung, jedoch nicht Zerstrahlung des toxischen Adenoms verabreicht.

Unter dem Einfluß einer Mexaform^R-Gabe stand zum Zeitpunkt der Therapie eine mit 46 kg bei einer Körpergröße von 1,55 m jetzt noch deutlich untergewichtige Patientin, deren klinische Beschwerden von der dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz bestimmt werden: das Cholesterin liegt mit 164 mg% niedrig, das PBI¹²⁷ mit 4,2, jedoch im Normbereich (Fall Nr. 7, Tabelle 19).

Die geringen Restbeschwerden bei einer etwas vorgelagerten, körperlich und geistig hilfsbedürftigen Patientin mit depressiven Phasen, mit einem toxischen Restadenom im Szintigramm, einem niedrigen Cholesterinwert, jedoch im untersten Normbereich liegenden PBI¹²⁷ von 3,4, einer Herzfrequenz von 84/min. (unter Herzglykosidgabe) dürften wohl auf ein 1/4 Jahr nach Therapie gegebenes jodhaltiges Kontrastmittel zurückzuführen sein.

Noch Beschwerden im Sinne eines toxischen Adenoms zeigten 2 weitere Patienten, die unterdosiert wurden:

Patientin Nr. 15 (Tabelle 19) mit Herzinsuffizienz, absoluter Arrhythmie, warmer Haut und Wärmeempfindlichkeit hatte eine Dosis von 15 000 rad oder 8 mCi/7,5 cm² Adenomfläche appliziert bekommen, während sonst bei kompensierten toxischen Adenomen im Mittel das 1 1/2fache der szintigraphischen Adenomfläche gegeben wurde.

Da zunächst die klinischen Beschwerden auch auf einen jüngst erlittenen schweren Schicksalsschlag zurückgeführt werden können, das Gesamtcholesterin mit 292 mg% deutlich angestiegen ist, die J¹³¹-Speicherung

noch 21 Monate nach Therapie im Unterfunktionsbereich liegt, das PBI¹²⁷ mit 4,8 im mittleren Normbereich ist, bei gleichzeitigem Gewichtsanstieg auf Idealgewicht, wurde von einer 2. Therapie vorerst abgesehen.

Patientin Nr. 15 (Tabelle 19), die nur 7 000 rad oder 4 mCi Radiojod pro 5 cm² Adenomfläche erhalten hatte, klagt über weitere Gewichtsabnahme (hat jetzt Idealgewicht), über Durchfall und Stenokardien, die Herzfrequenz liegt noch bei 90/min.; dennoch wurde bisher keine erneute Therapie durchgeführt, da szintigraphisch ein Adenomanteil des irregulär geformten Adenoms bereits zerstrahlt, der 2. Anteil im TSH-Test nicht als autonom bewiesen werden konnte, außerdem das PBI¹²⁷ im mittleren Normbereich gelegen ist.

Eben erst abgeschlossen sind die Ergebnisse bei einem atypisch therapierten toxischen Adenom (Fall Nr. 5, Tabelle 19). Hier folgten einer Hyperthyreosedosis ohne Thybon^R-Schutz eine 2., diesmal mit Thybon^R im Abstand von 2 Jahren. Nach einem beschwerdefreien Intervall von 1 Jahr mit nur schütterter Aktivität im Bereich des früher heißen Bezirks rezidierte das toxische Adenom mit zunächst kompensiertem, 2 Monate später an der Grenze zur Dekompensation stehendem Funktionszustand und rasch sich entwickelnder Hyperthyreosesymptomatik. 3 Monate nach einer 3. Therapie - diesmal hochdosiert (30 000 rad, 40 mCi) - ist die Patientin klinisch und szintigraphisch geheilt (Abb. 29).

b. Grenzfälle:

Eine zuvor lebensbedrohend adynamische Patientin (Nr. 7, Tab. 18) mit Kachexie und deutlich grobknotiger Struma hatte bis kurz vor Therapie Irenat^R erhalten, nach Therapie zeigte das szintigraphische Bild keine wesentliche Befundänderung gegenüber vor Therapie, immer noch stand das toxische Adenom an der Grenze zur Dekompensation, das PBI¹²⁷ war mit 5,8, noch pathologisch erhöht, das Gesamtcholesterin auf 270 mg% angestiegen (zuvor 152 mg%); Gewicht, Tastbefund hatten sich normalisiert, die Herzfrequenz war mit 95, min. noch deutlich erhöht, und ebenso wie die Angina-Pectoralsschmerz wohl auf den bestehenden Herzparenchymschaden zurückzuführen. 2 Monate nach der letzten Kontrolluntersuchung ist die Patientin an einem Herzinfarkt gestorben.

Ein weiterer Patient mit Thyreotoxikose nach Strumektomie war als Hyperthyreose therapiert worden; dabei stieg das Gewicht innerhalb eines halben Jahres um 20 kg (vor Therapie hatte der Patient 40 kg abgenommen), gleichzeitig stieg das Gesamtcholesterin um 75 mg% (jetzt 200 mg%),

die Herzfrequenz fiel auf 76/min. ab. Die nach einem halben Jahr durchgeführte erneute Therapie mit einer Dosis von 30 000 rad unter Thybon^R-Schutz überlebte der Patient nur 2 Monate. Todesursache: Herzinfarkt (Fall Nr. 1, Tabelle 18).

c. Dekompensierte toxische Adenome

Nur 3 von den 22 dekompensierten toxischen Adenomen haben nach Therapie noch Beschwerden.

Patientin Nr. 2 (Tabelle 17) mit überdurchschnittlich großem toxischen Adenom fühlt sich nach einer therapeutischen Dosis von nur 15 000 rad deutlich gebessert, klagt noch über Wärmeempfindlichkeit und reduzierte Leistungsfähigkeit; das toxische Adenom steht jetzt an der Grenze zur Dekompensation, ist etwas verkleinert, das PBI¹²⁷ liegt jetzt im Normbereich (4,6 %), das Gesamtcholesterin ist um 140 mg% gestiegen (jetzt 240 mg%).

Nicht beschwerdefrei ist ebenso Patientin Nr. 15 (Tabelle 17) nach einer Therapiedosis von 20 000 rad bzw. 32 mCi/15 cm². Adenomfläche mit nur teilreaktiver Schilddrüse und von der Umgebung schlecht abgrenzbarem heißen Knoten im Szintigramm. Auf Grund eines gleichzeitig pathologisch beschleunigten Jodumsatzes (Jodaufnahme 35/23/11 % d. verabr. Aktiv. pro 6/24/48 Stunden, J¹³¹ im Serum 4,19 %/l) wurde die Patientin zur Therapie eubestellt, doch wegen klinisch nicht sicherer Hyperthyreose kurz nach einem Jodestill in der Familie außerdem einem im mittleren Normbereich gelegenen PBI¹²⁷ und mit 292 mg% relativ hohem Cholesterinspiegel (zuvor 147 mg%) noch nicht therapiert.

Atypisch wurde bei einem weiteren Patienten insofern vorgegangen, als 3 Tage vor Therapie iatrogen 0,12 g atorg. J¹²⁷ gegeben wurde. Da 3 Monate später klinisch und szintigraphisch keine Besserung eintrat, wurde nochmals therapiert. Der sicherlich vegetativ labile Patient mit Gastritis, Kälteempfindlichkeit, Koronarinsuffizienz und absoluter Arrhythmie gibt noch deutlichere Beschwerden an, doch hat er sein ursprüngliches Gewicht wieder erreicht, das PBI¹²⁷ liegt mit 3,3 im untersten Normbereich, der Cholesterinspiegel auf 166 mg% angestiegen. Im Szintigramm imponiert ein kompensiertes Restadenom (Fall Nr. 3, Tabelle 17).

d. Multiple toxische Adenome:

Unter den multiplen toxischen Adenomen war eine 78jährige Patientin (Nr. 1, Tabelle 20, siehe Fallbericht) nach einer therapeutischen Dosis

von 5 000 rad weder subjektiv, noch nach dem Szintigramm und dem von 17,2 μ auf 12,6 μ abgefallenem PBI¹²⁷ geheilt, das Körpergewicht ist dagegen von 43 kg auf 61 kg angestiegen und jetzt der Körpergröße entsprechend, die Herzfrequenz mit 72/min. deutlich abgefallen, das Gesamtcholesterin mit 302 mg% (zuvor 152 mg%) sogar oberhalb der Normgrenze.

Szintigraphisch ungenügender Therapieerfolg

Falls man nicht die klinischen Beschwerden, sondern das szintigraphische Bild (bei Beachtung der Fehlerquellen) als Hauptkriterium des Therapieerfolges heranzieht, war bei 7 von 61 Patienten das Ergebnis noch unbefriedigend. Im Szintigramm konnten hier höchstens geringe Verkleinerungen des toxischen Adenoms bei kaum nennenswerten Reaktivierungen von paranodulärem Gewebe festgestellt werden.

Patientin Nr. 4 (Tabelle 19) fühlt sich nach einer Therapie von 30 000 rad bzw. 21 mCi ^{131}I Adenomfläche beschwerdefrei, die Herzfrequenz ist von 108/min. auf 68/min. abgesunken, das Gewicht jedoch 1/2 Jahr nach Therapie nur etwas angestiegen, gegenüber dem ursprünglichen Gewicht noch deutlich erniedrigt. Im Szintigramm imponiert das zuvor kompensierte toxische Adenom jetzt als dekompenziert, das paranoduläre Gewebe ist also völlig supprimiert, nicht aber zerstört, was auch nach einem Thybon^R-Schutz von 100 die 8 Tage vor und 60 Tage nach Therapie unwahrscheinlich ist.

Ein weiterer Patient (Nr. 4, Tabelle 17, Abb. 28) hatte 1962 ein dekompenziertes toxisches Adenom, das 1965 ohne Therapie kompensiert war, im Szintigramm stellte sich damals eine fast normale Schilddrüse dar, erst im Suppressionstest differenzierte sich der Knoten, die Schilddrüse war hier gut suppressierbar; 9 Monate nach Therapie war jedoch das toxische Adenom fast dekompenziert, subjektiv fühlte sich der Patient beschwerdefrei, objektiv war er noch absolut arrhythmisch, die Jodaufnahme war mit 16/15/13 % der Aktivität nach 6/24/48 Stunden pathologisch erniedrigt, der J¹³¹-Spiegel im Serum von 0,18 %/l auf 0,57 %/l angestiegen, das Gesamtcholesterin auf 197 mg% (zuvor 126 mg%). Im inzwischen durchgeführten erneuten Kontrolltest 14 Monate nach Therapie imponiert jetzt ein kompensiertes toxisches Adenom, gleichzeitig hat sich die Jodaufnahme normalisiert.

Patientin Nr. 2 (Tabelle 20) war subjektiv, klinisch und nach den Laborbefunden geheilt, im Szintigramm stellten sich die 3 nur gering verkleinerten dekompenzierten toxischen Adenome dar.

Patientin Nr. 8 (Tabelle 19), die unter Thybon^R-Schutz 30 000 rad erhalten hatte, im Szintigramm unverändert kompensiert war (fast an der Grenze zur Dekompensation), zeigte noch Beschwerden im Sinne eines toxischen Adenoms.

Auch bei Patientin Nr. 7 (Tabelle 18) mit an der Grenze zur Dekompensation stehendem toxischen Adenom war nach 20 000 rad das kaum beeinflusste szintigraphische Bild in Übereinstimmung mit subjektiv noch vorhandenen allerdings geringen Beschwerden, einem mit 8,8/ noch erhöhten PBI^{127} -Wert und einer von 130/min. auf 90/min. gesenkten Herzfrequenz, jedoch zu dem von 48 kg auf 58 kg angestiegenen normalisierten Gewicht und dem von 152 mg% auf 270 mg% erhöhtem Cholesterinwert im Widerspruch.

Von 2 weiteren Patienten, die nur 4 000 - 5 000 rad bekommen hatten, mit an der Grenze zur Dekompensation stehendem bzw. fast an der Grenze zur Dekompensation stehendem kompensiertem toxischen Adenom vor und nach Therapie war ersterer Fall (Tabelle 18, Nr. 9) subjektiv beschwerdefrei, hatte objektiv einen stark beschleunigten Jodumsatz bei einem mit 2,8 im Unterfunktionsbereich liegendem PBI^{127} ; letzterer Fall (Tabelle 19, Nr. 1) auch subjektiv noch nicht geheilt.

Zusammenfassend

kann gesagt werden, daß nach einer Dosierung von 25 000 rad bis 30 000 rad die subjektiven Beschwerden, die auf das toxische Adenom bezogen wurden, verschwanden (30 von 34 Fällen). Nur 2 Fälle benötigten eine 2. Dosis von wiederum 30 000 rad zur Heilung, 2 weitere Fälle zeigten noch geringe Restsymptome wie: Schläfrigkeit untertags, Schlafstörungen nachts, Herzpalpitationen bei Belastung, Untergewicht bzw. innere Unruhe, Fingertremor, absolute Arrhythmie.

Bei einer Unterdosierung mit nur 5 - 15 000 rad aus klinischen Gründen (ungenügender Thybon^R-Schutz wegen Herzmuskelschaden, vorsichtige Thyreotoxikotherapie, iatrogene Jodgabe, fragliches, toxisches Adenom oder Hyperthyreose, Riesenadenom bei nur kleinem gegenüberliegendem Schilddrüsenlappen) ist dagegen in einem deutlich geringeren Prozentsatz mit einer völligen Rückbildung zu rechnen (4 von 14 Fällen),

ebenso bei einer Dosierung von nur 20 000 rad (9 von 12 Fällen wurden dadurch beschwerdefrei).

Bei diesen Fällen mit Restbeschwerden, obgleich sie regelmäßig nicht so

ausgeprägt sind wie vor Therapie, ergibt sich somit die Indikation zur Zweitbehandlung

In der Regel kann also das toxische Adenom mit einer einmaligen Radiojodgabe behandelt werden.

Unterschiede im Therapieerfolg zwischen dekompensierten, kompensierten toxischen Adenomen und Grenzfällen waren klinisch nicht augenscheinlich. Die geringe Zahl der multiplen toxischen Adenome erlaubt kein abschließendes Urteil dieser Krankheitsgruppe.

Interessant ist, daß auch nach der Radiojodtherapie des toxischen Adenoms im Radiojodtest und/oder den Laborbefunden bei 13 von 61 Fällen vorübergehende Funktionsschwankungen der Schilddrüse, die für eine Unterfunktion sprechen, sichtbar wurden, die aber klinisch sich nicht äußerten und bedeutungslos blieben.

Diese vorübergehenden Entgleisungen wurden selbst bei Dosierungen von nur 15 000 rad bei 3 von 4 so behandelten Fällen beobachtet.

Nach atypischer Therapie, d.h. fehlendem bis mangelhaftem Thybon^R-Schutz traten erwartungsgemäße Unterfunktionen und ein Rezidiv auf, jedoch keine einzige manifeste Unterfunktion nach Therapie *lege artis*. Diese hervorragenden Ergebnisse entsprechen denjenigen nach operativen Enukleationen des toxischen Adenoms.

Nachteile der Radiojodtherapie gegenüber der chirurgischen Enukleation sind:

1. Oft keine so vollständige Rückbildung, so daß noch von außen sichtbare Knoten vorliegen können, die bindegewebig umgewandelt sind (manchmal noch kosmetisch störende Knoten).
2. Kein so rascher Wirkungseintritt, zeitliche Nachteile, wie halbjährige Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung der Wirkung der Strahlenbehandlung.
3. Mitbestrahlung des gesunden Schilddrüsengewebes, besonders bei kompensierten toxischen Adenomen.

Vorteile der Radiojodtherapie gegenüber der chirurgischen Enukleation:

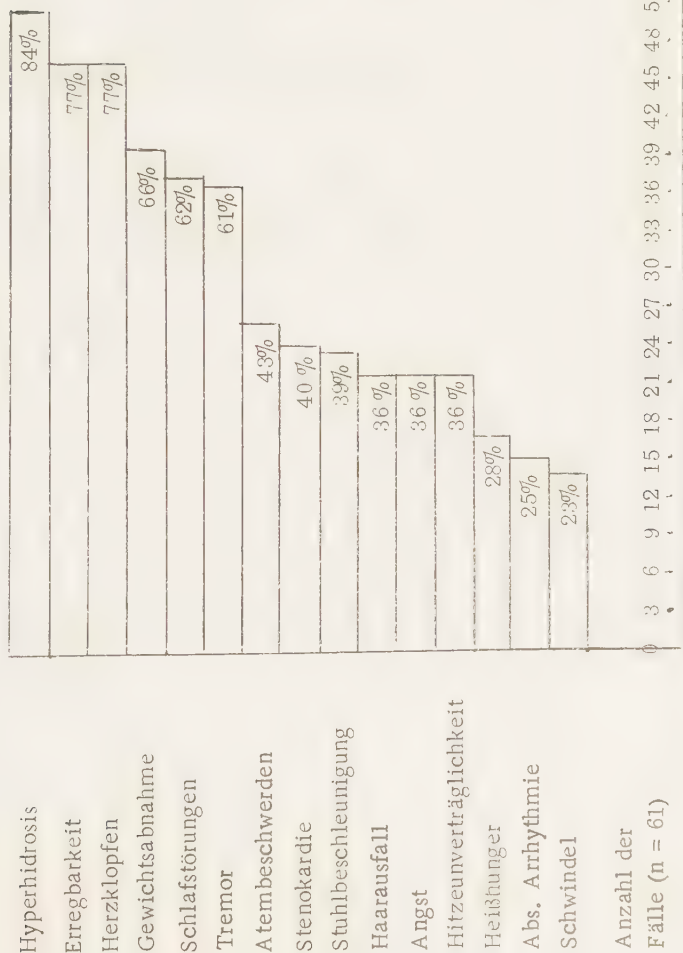
- 1) Keine Operationsgefährdung, wie Operationsmortalität (ca. 0,2 - 0,5%), Recurrensparesen, thyreotoxische Krisen.
- 2) Keine Operationsnarbe.

In Anbetracht der gleich hohen Erfolgsquote der Radiojodtherapie wie bei der chirurgischen Enukleation hat dieses Verfahren insbesondere bei operationsgefährdeten älteren Patienten seine besondern Vorteile und sollte hier ausschließlich angewandt werden. Bei den übrigen Patienten sind beide Therapieformen als gleichwertig anzusehen. Von Seiten der Radiojodtherapie des toxischen Adenoms ist vor allem hervorzuheben, daß hier im Gegensatz zu der Radiojodtherapie der Hyperthyreose, nur extrem selten Hypothyreosen beobachtet werden, da sich die Bestrahlung hauptsächlich selektiv auf das toxische Adenom beschränkt.

Bei Therapie lege artis wurde in vorliegendem Untersuchungsgut an 61 Patienten eine manifeste Hypothyreose bei einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 1 1/4 Jahren beobachtet.

Beschwerden vor und nach Radioiodtherapie des Toxischen Adenoms

(n = 61)



Anmerkungen: Herzsymptome extrathyreoidaler Genese sind nicht mit eingeschlossen.
"Hyperhidrosis" im weitesten Sinne gebraucht

<u>Herzsymptome:</u>	vor Therapie	nach Therapie
Tachykardie:	47 %	6 %
" Frequenz 110 - 140	13 %	--
" paroxysmal	10 %	--
Blutdruck:	144/64	145/87
<u>Lokale Symptome:</u>		
Tracheaeinengung:	39 %	
Malacie	10 %	
Verdrängungsbeschwerden:	26 %	--

Zum Vergleich: Häufigkeit der Symptome des toxischen Adenoms bei anderen Autoren:

TABELLE 9

	UTHGENANNTBÖRNER (1966) (n=80)	(1965) (n=61)	DECOURT (1962) (n=24)	FELLINGER (1963) (n=80)	LOBO (1965) (n=77)
Hyperhidrosis	--	63 %	--	74 %	6(5-10)%
Erregbarkeit	72,5 %	--	75-88 %	79 %	47(29-79)%
Herzklopfen	49 %	--	--	95 %	29(24-79)%
Gewichtsabnahme	26 %	61 %	66 %	90 %	30(16-55)%
Schlafstörungen	15 %	58 %	54 %	58 %	35(26-52)%
Tremor	--	67 %	29-35 %	72 %	18(5-41)%
Stuhlbeschleunigung	7,5 %	13 %	--	58 %	28(24-31)%
Hitzeunverträglichkeit		53 %	54-70 %	63 %	12(3-38)%
Heißhunger	6 %	56 %	46 %	37 %	12(10-14)%
Abs. Arrhythmie	--	--	16 %	10 %	--

TABELLE 10: Vergleich zwischen Kurventyp der J¹³¹-Aufnahme, Adenomgröße und klinischem Beschwerdegrad

1. Dekompensiertes toxisches Adenom

1. Speicherungsabfall nach 6 Stunden				2. Speicherungsabfall nach 24 Stunden				3. kein Speicherungsab- fall nach 48 Stunden						
Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Std.		klin-Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Std.		klin. Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Std.		klin. Dia- gnose				
6	24	48		6	24	48		6	24	48				
1 W	60	60	52	Euthyreose	8 Z	47	52	47	Hyper(++)	4 R	47	54	61	Euthyreose
2 H	55	40	35	Euthyreose	14 P	62	67	62	Hyper(++)	5 W	63	72	72	Hyper(+)
3 K	49	49	46	Hyper(++)	16 R	64	67	62	Euthyreose	12 E	53	59	61	Hyper(++)
6 L	70	62	62	Hyper(+)	17 L	53	60	53	Euthyreose	18 S	50	58	59	Hyper(+)
7 K	54	37	27	Hyper(+)	19 H	26	44	40	Hyper(+)	20 K	33	42	46	Euthyreose
9 G	53	48	37	Hyper(++)	22 M	56	60	56	Euthyreose	21 S	28	36	39	Euthyreose
10 M	50	48	48	Hyper(++)	n=6		51	58	53	n=6		48	56	58
11 W	65	61	52	Hyper(++)										
13 W	49	46	36	Euthyreose										
15 E	42	30	22	Hyper(+)										
n=10				56	48	41								

2. Kompensiertes toxisches Adenom

1. Speicherungsabfall nach 6 Stunden			2. Speicherungsabfall nach 24 Stunden			3. kein Speicherungsab- fall nach 48 Stunden		
Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose	
6 24 48			6 24 48			6 24 48		
1 s 69 67 63	Euthyreose		3 O 37 43 41	Hyper(++)		4 s 36 46 46	Hyper(++)	
2 R 48 41 33	Hyper(+++)		6 S 42 50 44	Euthyreose		8 S 53 56 59	Hyper(++)	
5 G 75 63 57	Hyper(+)		7 G 59 61 56	Hyper(+)		13 K 39 51 51	Hyper(+)	
15 G 40 40 36	Hyper(++)		10 K 50 59 53	Hyper(+)		14 D 30 39 40	Euthyreose	
			11 P 63 72 64	Euthyreose		16 B 20 33 34	Euthyreose	
N=4 50 53 57			n=5 50 56 51			17 W 39 55 64	Hyper(++)	
						18 S 71 72 72	Hyper(++)	
						19 R 48 63 63	Hyper(++)	
						n=8 45 54 56		

3. An der Grenze zur Dekompensation stehendes toxisches Adenom

1. Speicherungsabfall nach 6 Stunden			2. Speicherungsabfall nach 24 Stunden			3. kein Speicherungsab- fall nach 48 Stunden		
Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose		Nr. J ¹³¹ -Spei- cherung (i.%) nach Stunden	klin. Dia- gnose	
6 24 28			6 24 28			6 24 48		
4 R 65 64 58	Euthyreose		2 M 39 44 35	Hyper(++)		1 W 38 53 54	Hyper(++)	
9 S 64 57 44	Hyper(+++)		3 H 54 61 58	Euthyreose		6 E 25 32 37	Hyper(++)	
n=2 64 60 51			8 H 50 56 45	Hyper(+)		7 P 39 46 47	Hyper(+++)	
			10 S 58 66 65	Hyper(+)		11 S 31 38 48	Hyper(++)	
			13 T 45 52 48	Hyper(++)		12 H 27 45 47	Euthyreose	
			n=5 49 56 50			14 S 27 45 47	Euthyreose	
						n=6 30 41 45		

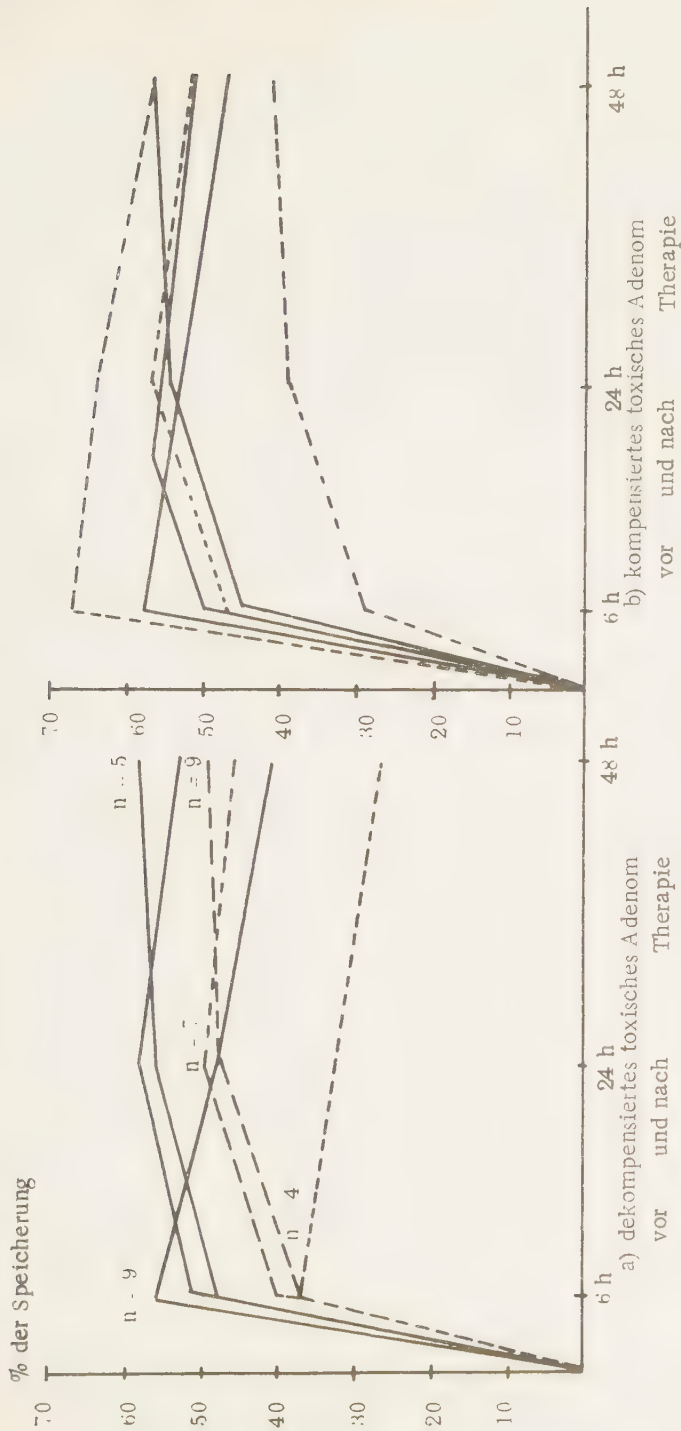
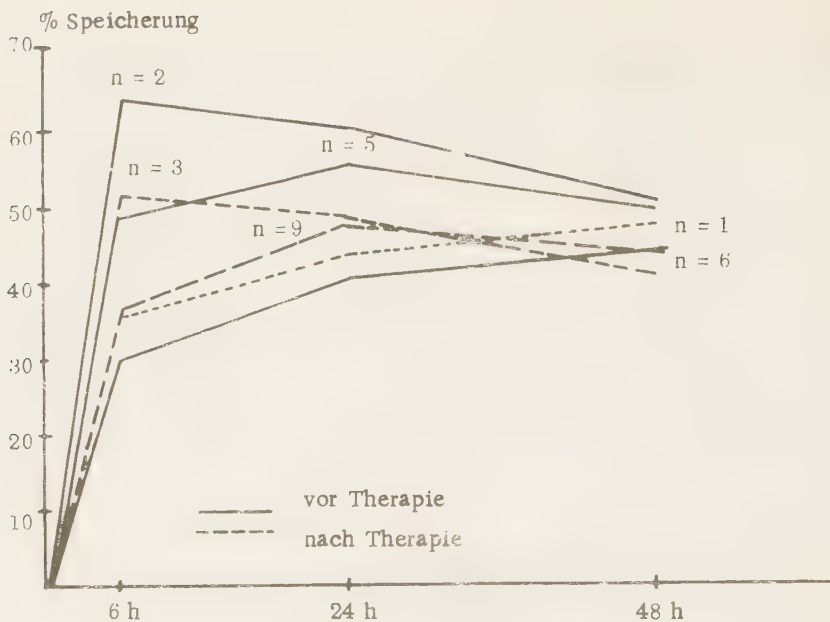


Abb. 22: Mittelwerte der J^{131} -Speicherung vor und nach Therapie, geordnet nach dem Zeitpunkt der maximalen Jodaufnahme (Die Zahl über dem Gipfelpunkt der jeweiligen Kurve gibt die Anzahl der Fälle wieder, aus der der Mittelwert gebildet wurde)



- c) an der Grenze zur Dekompensation stehendes toxisches Adenom (Legende zu dieser Abbildung siehe S. 125)

Klinische Diagnose

Sonstiges

Glanzaugen

Tremor

Herzfrequenz = 100
(unter Digitalis : D)

RR-Differenz = 60

Stenokardie

Durchfall

Heißhunger

warme Hände

Hitzeunverträglichkeit

Schweißausbrüche

Gewichtsabnahme (kg)

Adenomgröße im Sz. ⁰ (cm²)

J¹³¹-Aufnahme Kurventyp⁺

J¹³¹ i. Serum (‰/l)

Cholesterin (mg%)

PBI¹²⁷ (μ)

Körpergewicht/Größe

Patienten-Nr.

Art des Adenoms

komp. n=19	7 G w 158	62 11 P w 170	4,6 77 9,6	181 4,8 170	1,1 1,0 1,0	B B B	12,5 9 11	9 - 9,5	33%	=Vergleichs- werte	vorgealt. ermüdbar Verdräng. sympt. lok. Euthyreose
Gren- ze	14 T w 155	48 4,8	240 --	C C	7 7	16 (+)	4 (+)	4 (+)	33%	=Vergleichs- werte	ermüdbar Appetit Ulcerus
9 S w 163	54 5,4	230 2,1	A A	14 14	4 (+)	4 (+)	4 (+)	4 (+)	33%	=Vergleichs- werte	ermüdbar Appetit Ulcerus
8 H w 166	69 5,8	244 2,0	B B	15 15	4 (+)	4 (+)	4 (+)	4 (+)	33%	=Vergleichs- werte	ermüdbar Appetit Ulcerus
1 W m 178	68 7,0	163 0,3	C C	36 36	40 40	40 40	40 40	40 40	33%	=Vergleichs- werte	ermüdbar Appetit Ulcerus
Gren- ze	6,7 1,1	1,1 B	16 C	5,6 86%	5,6 86%	5,6 86%	5,6 86%	5,6 86%	33%	=Vergleichs- werte	ermüdbar Appetit Ulcerus

TABELLE 11
(Legende hierzu s. S. 129)

de-	Art des Adenoms
de-komp. 7K 61 4,7 205 1,0 A 19 16	Patienten-Nr.
w 156	Körpergewicht/Größe
20K 64 4,8 142 -- C 11 1,5 +	PBI ¹²⁷ (%)
w 167	Cholesterin (mg%)
4R 78 5,0 126 0,2 C 22 -- + + + + + + +	J ¹³¹ i. Serum (%)
m 168	J ¹³¹ -Aufnahme Kurventyp*
16R 58 5,2 222 2,3 B 14,5 -- + + + + + + +	Adenomgröße im Sz. ⁰ (cm ²)
w 155	Gewichtsabnahme (kg)
15E 59 5,8 147 4,0 A 16 -- + + + + + + +	Schweißausbrüche
w 157	Hitzeunverträglichkeit
de-komp. 8,6 180 1,7 A 17 9,6 78%	warme Hände
+54	Heißhunger
43%	Durchfall
	Stenokardie
	RR-Differenz = 60
	Herzfrequenz = 100
	(unter Digitalis : D)
	Tremor
	Glanzaugen
	Sonstiges
	Klinische Diagnose
ermüdbar Hyperthyreose ?	
Euthyreose	
paroxysm. u. a. veg. Dystonie	
Vorhoffl.	
Nervenzu-Euthyreose	
sam. bruch	
Schwindel Hyperthyreose	
zitrig	
Vergleichs-	
werte	

Legende zu TABELLE 11 (Seite 127/128):

Vergleich zwischen im Normbereich gelegenen proteingebundenem Jod¹²⁷ (PBI¹²⁷) und dem Grad der toxischen Beschwerden, gemessen an subjektiven und objektiven klinischen Symptomen, an Radiojodstoffwechseldaten und Laborbefunden.

† Kurventyp A bzw. B bzw. C: Maximum der Jod¹³¹-Aufnahme nach 6 bzw. 24 bzw. 48 Stunden

° RR-Differenz (systolisch/diastolisch)

o Szintigramm,

Hyperthyr. = Hyperthyreose

vorgealt. = vorgealtert

Verdräng. sympt. lok. = lokale Verdrängungssymptome (Atemnot. .)

Einflußstau(ung), Herzinsuf(fizienz)

paroxysm(ales),

Vorhoffli(mmern),

Nervenzus(ammen)bruch.

TABELLE 12

Regressive Veränderungen

Patienten Nr.	Dosis (rad)	Art des Adenoms	Grad der Regressivi- tät	Knoten im Szinti- gramm (n. Th.)	Knoten nach Tastbefund (n. Th.)
1 W8	30 000	dekomp.	++	---	---
6 Lng	30 000	dekomp.	++	---	---
10 Mdg	30 000	dekomp.	++	---	---
14 Pffr	30 000	dekomp.	+	---	---
5 Wckl	30 000	dekomp.	(+)	---	v
2 Mrr	30 000	Grenze	++	---	v
8 Hffm	30 000	Grenze	++	---	---
4 SchmT	30 000	komp.	+ irregul.	v	v
8 Snky	30 000	komp.	+ irregul.	v	v
13 Wrtm	20 000	dekomp.	++	---	v
4 Rb	20 000	Grenze	+ irregul.	v	v
11 Stzl	20 000	Grenze	++	---	v
2 Radl	20 000	komp.	+ inhomog.	v	v
2 Hfnr	15 000	dekomp.	++	v	v
3 Drxl	15 000	multiple	++	-/-	v

---	=	Knoten fort
v	=	Knoten noch da
++	=	Regressivität ausgeprägt
-/-	=	1. Adenom fort 2. Adenom fort
irregul.	=	Irregulär geformtes toxisches Adenom
inhomog.	=	Inhomogene, knotige Aktivitätsverteilung im toxischen Adenom
n. Th.	=	nach Therapie

TABELLE 14 Kontrollszintigramme kurz nach Therapie (zur Aufdeckung einer möglichen Strahlenschädigung des gesunden Schilddrüsengewebes)

Art des Adenoms	Patienten-Nr. ⁺	Aktivitätsbelegung (i. % d. gesamen Gewebes zu toxischem Adenom)						Dosierung Thybon ^R (g)
		Zeitpunkt nach Therapie						kg Kögew.
		18 h	1Wo	2Wo	3Wo	4Wo	5Wo	
1. dekomp.	1 W	6,7%						1,4
	2 H	13,5%						1,3
	5 W	29,5%						1,25
	9 G	10 %						0,5
	11 W	0 %						2,0
	21 S	3 %						2,2
	22 M	0 %						1,8
	2. komp.	2 R	25%					
3 O		33% 66%						1,5
8 S		50%						1,5
9 G		16,7%						1,2
10 K		20%						1,8
11 P		50 %						1,3
12 Z		50 %						2,2
15 G		8 %						1,8
16 B		18 %	25%					1,6
18 S		20 %						1,0
19 R		100 %						1,65
13 K		50%						1,8
3. Grenze		5 S	20%					
	6 E	25 %						1,4
	8 H	14%						1,5
	9 S							1,1
	10 S	10 %						1,3
	11 S	6,7%	15,5%	18%				1,4
	14 S	5,5%						1,8
	4. Multiple	2 P	0 %					
3 D		11 %	14%	22%	18%		1,7	
6 K		0 %						1,3

Erklärungen zu dieser Tabelle s. S. 132

Erklärungen zur Tabelle 14/S. 131:

- + = nach Adenomgröße geordnet
 o = Aktivitätsbelegung im toxischen Adenom = 100 %
 () = zuvor Radiojodtherapie als Hyperthyreose

Bemerkung: Die Prozentangaben 1 - 2 Wochen nach Therapie spiegeln recht gut den Grad der Gewebssupprimierung vor Therapie, ohne Thybongabe, wider.

TABELLE 15 Szintigraphische Ergebnisse nach Therapie

Art des Adenoms	Patienten-Nr. ⁺	Aktivitätsbelegung im Verhältnis von Ges. SD zu tox. Adenom	Dosierung Thybon ^R (.) nach Therapie kg Kö. gew	Zeitpunkt (Monate)
1. decomp. :	1 W	1 : 0,3	1,4	5
	2 H	1 : 10	1,3	15
	3 K	1 : 2	0,9/1,5	13
	4 R	1 : 2,7	0,5	10
	5 W	1 : 1,1	1,3	5
	6 L	1 : 0	1,0	11
	7 K	1 : 1,5	0	52 (OPn. 2Mo.)
	8 Z	1 : 0,2	0,8	18
	9 G	1 : 0,3	0,5	3 (n. 2. Ther.)
	10 M	1 : 0,15	1,8	10
	11 W	1 : 0,2	2,0	5 (n. 2. Ther.)
	12 E	1 : 1,2	1,5	20 (n. 2. Ther.)
	13 W	1 : 0	1,3	13
	14 P	1 : 0,3	2,0	6
	15 E	1 : 1	1,0	14
	16 R	1 : 1,2	1,0	12
	17 L	1 : 1	1,0	27
	18 S	1 : 0,1	1,0	11
	19 H	1 : 1	1,2	21
	20 K	1 : 2	1,2	13
	21 S	1 : 0	2,2	7
	22 M	1 : 1,3	1,3	7

Fortsetzung der TABELLE 15

Art des Adenoms	Patienten-Nr. ⁺	Aktivitätsbelegung im Verhältnis von Ges. SD zu tox. Adenom	Dosierung Thybon ^R (p) kg Kö. gew.	Zeitpunkt nach Therapie (Monate)
2. Komp.:	1 S	1 : 10	2,0	9
	2 R	1 : 3,5	0	19
	3 O	1 : 0,1	1,5	11
	4 S	0 :	1,65	5
	5 G	1 : 10	1,5	26 (n. 2. Ther.)
	6 S	1 : 1,4	0	13
	7 G	1 : 2	1,3	10
	8 S	1 : 8,5	1,5	7
	9 G	1 : 1	1,2	8
	10 K	1 : 1,3	1,8	7
	11 P	1 : 2	1,3	18
	12 Z	1 : 0,1	2,2	21
	13 K	1 : 4	1,8	17
	14 D	1 : 0,8	1,3	12
	15 G	(1 : 0,6) ⁰	1,8	8
	16 B	1 : 1,4	1,6	13
	17 W	1 : 0,1	1,65	11
	18 S	1 : 0,9	0,97	10
	19 R	1 : 0,4	1,65	10
3. Grenze:	1 W	0 :	1,2	0 (n. 2. Ther.)
	2 M	1 : 0,5	0,8	12
	3 H	1 : 0,1	1,3	29
	4 R	1 : 2	1,1	10
	5 S	1 : 0,3	0	9
	6 E	1 : 1	1,4	9
	7 P	1 : 2,3	1,7	18
	8 H	1 : 1,2	1,5	18 (n. 2. Ther.)
	9 S	1 : 2,6	1,1	18
	10 S	1 : 0,5	1,3	12
	11 S	1 : 0,75	1,4	20
	12 H	1 : 0,8	* 1,1	12
	13 T	1 : 0,2	(0,8)	36
	14 S	1 : 0,6	1,8	20

Fortsetzung der TABELLE 15

Art des Adenoms	Patienten-Nr. ⁺	Aktivitätsbelegung im Verhältnis von Ges. SD zu tox. Adenom	Dosierung Thybon ^R (g) kg Kö. gew.	Zeitpunkt nach Therapie (Monate)
4. Multiple:	1 H	1 : 3	1, 2	27
	2 P	0 :	1, 3	6 (n. 2. Ther.)
	3 D	1 : 0	1, 7	17
	4 Z	1 : 0	1, 5	8
	5 R	1 : 1, 8	1, 1	12
	6 K	1 : 0, 8	1, 3	6

Anmerkung: ⁺ hier Verhältnis von Ges. SD (Gesamtschilddrüse) zu nicht zerstrahltem toxischen Adenom, falls die übrigen zerstrahlt.

^x zu kurze Thybongabe

^o irreguläres toxisches Adenom

OP = Operation

Änderung des szintigraphischen Impulsbildes nach Therapie

1. zerstrahlte toxische Adenome

a. fortlaufend kontrollierte Patienten

Beobachtungszeit (Monate)	Patientenzahl	Zeitpunkt der Knotenausschaltung im Szintigramm				
		3	6	9	12	Monate nach Therapie
3 - 5	3	3				
6 - 9	5	3	1	1		
10 - 15	8	6			2	
16 - 20	5	3		1	1	
21 -	2	2				
	23	17	1	2	3	

b. erstes Erscheinen der Patienten 6 - 9 Monate nach Therapie

12 Patienten geheilt, darunter 1 Fall mit szintigraphischer Knotenausschaltung nach 14 Monaten, nach 9 Monaten war Knoten nur verkleinert (Nr. 10, Tabelle 17), ein weiterer (Nr. 10, Tab. 18) mit 1/2 Jahr n. Ther. szintigr. gering verkleinertem, 1 Jahr n. Ther. zerstrahltem toxischen Adenom.

c. Bei 2 dekompensierten toxischen Adenomen war der Knoten erst nach zweimaliger Gabe von 30 000 rad zerstrahlt (Nr. 9/11, Tab. 17)

2. verkleinerte toxische Adenome

a. fortlaufend kontrollierte Patienten

Beobachtungs- zeit (Monate)	Patienten- zahl	stationäre	
		Knotenverkleinerung i. Szintigramm nach 3 Monaten	
6 - 9	5	4 +	1 (+)
10 - 15	5	2 +	3 (+)
16 - 20	4	1 +	3 (+)
21 -	1	1 +	
	15	8 + deutlich	7 (+) kaum verkleinert

b. Szintigraphische Änderung des Impulsbildes bei unregelmäßig kontrollierten Patienten, darunter: (7 Patienten)

- 1 Patient mit fortlaufender Reaktivierung der Gesamtschilddrüse 3/9/15 Monate nach Therapie (Nr. 3, Tab. 17)
- 1 Rezidivfall 15 Monaten nach szintigraphischer Knotenzerstrahlung (Nr. 5, Tab. 19)
- 1 Patient mit Verschlechterung des szintigraphischen Bildes zwischen dem 15. und 18. Monat nach Therapie (Nr. 7, Tab. 19)
- 1 Patient mit deutlicher Reaktivierung der zuvor supprimierten Schilddrüsenanteile zwischen 9 und 14 Monate n. Therapie (Nr. 4, Tab. 17).

Patienten-Nr.	Art des Adenoms	PBI - 127 (µ)	Monate nach Therapie gesundes Schilddrüsengewebe	Szintigramm	toxisches Adenom	Jod-131	Speicherungs-Kurve	Cholesterin (mg %)	subjektive Beschwerden	Gewicht	Herzfrequenz (pro Minute)	Herzrhythmus
3K	dek.	3,3 (13)	reakt.	60%verkl.	oB	166				oB	84	
4R	dek.	4,8 (10)	Øreakt.	30%verkl.	Hypo	197				oB	Ø Arrh.	
10M	dek. _x	3,6 (6)	Øreakt.	40%verkl.	Grenze	218		(+)	oB	72		
		2,9 (9)	reakt.	zerstr.	oB			(oB)	oB			
		5,0 (12)	reakt.									
12E	dek.	2,6 (10)	reakt.	60%verkl.	oB	206		(oB)	oB	70		
14P	dek.	2,1 (6)	reakt.	zerstr.	oB				oB	72		
17L	dek.	2,8 (27)	(reakt.)	zerstr.	Hypo	293	60 µ	T3/die	80	Ø Arrh.		
19H	dek. _x	2,4 (6)	Øreakt.	30%verkl.	Grenze			(+)	Ø	66 D		
		5,2 (21)	reakt.	? zerstr.	oB	193		(oB)	Ø	68 D		
21S	dek.	3,2 (5)	reakt.	zerstr.	oB	235		(oB)	Ø	84		
22M	dek.	3,2 (7)	reakt.	zerstr.	hoch	194			oB	92		
2R	komp.	3,2 (19)	teilre.	33%verkl.	Grenze				Ø	68 Arrh.		
30	komp.	1,4 (7)	reakt.	zerstr.	oB			(oB)	oB	88		
		3,6 (11)	reakt.	zerstr.	oB				oB	88		
7G	komp.	3,4 (10)	reakt.	50%verkl.	oB	150		(+)	Ø	84		
11W	komp.	3,1 (11)	reakt.	zerstr.	oB				oB	60		
13K	komp. _x	4,8 (17)	"reakt."	40%verkl.	Hypo				oB	100 Arrh.		
		5,7 (21)	"reakt."	"	"	293		(+)				
19R	komp.	3,1 (10)	reakt.	zerstr.	oB	232			Ø	75		
		4,8 (13)	reakt.	zerstr.	oB							
2M	Grenze	3,2 (12)	reakt.	zerstr.	oB	194			oB	88	Ø Arrh.	
5S	Grenze	3,2 (8)	teilre.	verkl.	Hypo	190			oB	96	Ø Arrh.	
		3,6 (10)	u. verkl.	zerstr.	oB				oB	Arrh.		
9S	Grenze _x	2,8 (18)	Øreakt.	Øverkl.	oB	↓			oB	84		
12H	Grenze	3,0 (12)	reakt.	zerstr.	oB			(+)	oB	80 Arrh.		
13T	Grenze	2,0 (36)	(reakt.)	zerstr.	oB	↓	546 (30 µ	T3/die)	82			
14S	Grenze	3,1 (20)	(reakt.)	zerstr.	oB	↓			oB	88		
3D	multiple _x	2,1 (10)	reakt.	zerstr.	oB				Ø	72		
		5,7 (17)	reakt.	zerstr.								

Anmerkungen: x = therapeutische Dosis 5000-15000 rad bzw. (Nr. 10M) zu niedrig berechnetes Adenomgewicht
 Ø = keine (mehr) z. B. Arrhythmie, keine Reaktivierung des zuvor supprimierten Schilddrüsengewebes, kein Erreichen des ursprünglichen Gewichtes
 oB = im Normbereich z. B. Cholesterin, Jodaufnahme, Wohlbefinden
 oB↓ = Speicherungsabfall bereits nach 6 Stunden
 (+) = geringfügige hyperthyreote Beschwerden
 .. = Substitutionsdosis an Trijodthyronin (µ/die)

Tabelle 16: Legende hierzu siehe S. 137

Legende zu Tabelle 16: Im Hypothyreose - bzw. untersten Normbereich
liegende Jodaufnahmewerte oder PBI-Werte,
keine klinischen Unterfunktionszeichen.

Anmerkungen (Fortsetzg.):

Hypo=hypothyreot, Grenze (J-131-Speicherung) -- an der Grenze zur Hypo-
thyreose, Arrh. = Arrhythmie, T3 = Trijodthyronin, verkl. = verkleinert,
zerstr. = zerstrahlt, u. = und reakt. = reaktiviert, "reakt." = bereits vor Thera-
pie Gewebe nicht meßbar supprimiert, (reakt.) = Gewebe nach Therapie
strahlengeschädigt.

Nachz. zeit (Monate)	Patientennummer	Alter	Geschlecht	verabr. Aktivität (mCi)	Radiojoddosis (10 ³ rad)	Triiodthyronin (10 ² µ/die)	Szintigramm J ¹³¹ -Speicherung												i. % d. verabr. Akt.	vor Ther. J-131 i. Se. n. 48h(%/l) nach Ther.	eiweißgeb. J-127 i. Se. (µ) vor Ther.	eiweißgeb. J-127 i. Se. (µ) nach Ther.	Cholesterin (10 ² mg%) vor Ther.	Cholesterin (10 ² mg%) nach Ther.	Körpergewicht (kg) v. Th.	Körpergewicht (kg) n. Th.	Herzfrequ. /min v. Th.	Herzfrequ. /min n. Th.	Halsumfang (cm) v. Th.	Halsumfang (cm) n. Th.	ERGEBNISSE nach Therapie		
							Adenom						i. % d. verabr. Akt.																		Diagnose	toxisches Adenom szintigraphisch	übriges Parenchym szintigraphisch
							Ges. SD (cm ²)(cm ²)	vor Th.	n. Th.	TSH-Test v. Th.	n. Th.	vor Th. (Std.)	6	24	48	6	24	48															
5	1	W	45w	33	30	1,0	30	0	46	48	65	61	53	45	52	49	1,6	---	---	3,8	2,1	---	70	70	76	78	--	39	N	zerstr.	reakt.		
15	2	H	66w	16,5	15	1,0	26	21	46	36	55	40	35	39	35	27	3,9	2,9	---	4,6	1,2	---	78	75	76	72	39	37	N	verkl.	Grenze		
13	3	K	58m	17/17	20/25	1,0	23	10	49	49	49	49	46	44	48	44	0,8	0,1	17,2	3,3	1,2	1,7	69	78	88	84	37	40	N	verkl.	reakt.		
10	4	R	66m	7/10	30	0,4	22	14	46	40	47	54	61	16	15	13	0,2	0,6	5,0	4,8	1,3	2,0	78	79	88	--	39	38	N	verkl.	0		
9	5	W	66w	14,8	30	0,8	22	0	38	42	63	72	72	49	66	68	0,5	0,2	12,4	4,4	1,6	1,8	64	72	76	60	--	36	N	zerstr.	reakt.		
12	6	L	68w	9,8	20	0,6	22	0	48	36	70	62	62	57	60	60	1,8	1,4	----	3,6	2,7	2,0	58	59	98	68	40	40	N	zerstr.	reakt.		
51	7	K	52w	36/Op.	10	---	19	0	?	13	54	37	27	33	36	29	1,0	3,3	4,7	---	2,1	2,5	59	61	100	72	37	35	N	exstrp.	reakt.		
18	8	Z	69w	10	30	0,4	19	0	40	40	47	52	47	36	47	44	---	0,9	----	5,4	1,6	2,2	53	70	96	68	35	35	N	zerstr.	reakt.		
14	9	G	35m	29/38	30/30	0,4	19	0	40	36	53	48	37	29	45	43	1,9	0,9	20,0 ^x	20,0	1,6	2,9	75	82	120	74	40	39	N	zerstr.	reakt.		
9	10	M	57w	24	30	1,0	18	0	38	30	50	48	48	48	58	57	---	1,7 ^c	13,0	3,6	1,9	2,2	56	64	100	72	37	36	N	zerstr.	reakt.		
14	11	W	65w	12/22	30/30	1,0	16	0	32	32	65	61	52	57	55	50	---	3,4 ^c	13,8	4,1 ⁶	1,3	---	50	63	100	80	--	33	N	zerstr.	reakt.		
26	12	E	63m	12/16	20/30	0,8	16	6	50	44	53	59	61	53	61	60	0,6	0,4	9,8	2,6	2,1	2,1	60	70	96	70	39	39	N	verkl.	reakt.		
13	13	W	64w	37	20	0,8	15	0	22	32	49	46	36	39	57	52	3,3	1,5	20,0	20,0	2,4	2,1	63	62	108	96	37	36	N	zerstr.	reakt.		
6	14	P	50w	21	30	1,0	15	0	46	55	62	67	62	59	57	54	---	0,8	9,2	2,1	1,7	---	50	57	92	72	39	38	N	zerstr.	reakt.		
14	15	E	43w	32	20	0,6	15	15	30	27	42	30	22	35	23	11	4,0	4,2	5,8	4,0	1,5	2,9	59	60	102	68	36	36	Ü?	ø verkl.	teilre.		
12	16	R	54w	21	25	0,6	14	0	22	27	64	67	58	52	62	65	2,3	---	5,2	4,0	2,2	---	58	58	96	70	--	33	N	zerstr.	reakt.		
27	17	L	53w	16+30	10+20	---	14	0	?	28	53	60	53	12	13	16	1,0	---	----	2,8	2,8	2,9	84	80	96	64	36	37	H	zerstr.	(reakt.)		
11	18	S	57w	20,5	25	0,8	12	0	24	26	50	58	59	33	45	47	0,6	0,1	>20 ^x	6,8	1,5	---	53	61	114	72	--	31	N	zerstr.	reakt.		
21	19	H	65m	10	15	0,8	11	?	0	25	34	26	44	40	27	43	41	0,3	1,0	----	5,2 ^x	1,4	1,9	65	70	100	68	38	38	N	verkl.	reakt.	
13	20	K	68w	21	30	0,8	11	4	22	22	33	42	46	9 ^x	15	15	---	---	4,8	5,1	1,4	1,8	64	65	88	80	35	33	N	verkl.	reakt.		
5	21	S	46w	10	30	1,0	6	0	29	24	28	36	39	30	50	50	---	---	----	3,2	1,2	2,4	46	52	84	84	--	31	N	zerstr.	reakt.		
8	22	M	46w	12	25	1,0	4	0	46	72	56	60	56	71	74	77	0,7	---	----	3,2	2,3	1,9	56	57	100	92	--	40	N	zerstr.	hyperpl.		
s:				57	24,7		17	5	37	37	53	53	49	38	45	44	1,7	1,4	9,6	4,2	1,8	2,2		+5	99	75		-0,5					
											11	11	13	16	17	18,5					0,5	0,4											

Anmerkungen: + = hohe anorganische Jodzufuhr zum Zeitpunkt der 1. Therapie ... OP = operative Knotenbeseitigung ... = fraktionierte Therapie ... erneute Therapie nach ca. 10 - 20 Monaten x = exogene Störfaktoren teilre - teilreaktiviert (reakt.) = strahlengeschädigt zerstr. = zerstrahlt reakt. = reaktiviert 0 = paranoduläres Gewebe szintigraphisch stumm hyperpl. = hyperplastisch ø verkl. = nicht verkleinert
 O vor 2. Therapie = Kurventyp C (J-131-Speicherung), J-131 i. Se. 0,3 %/l, PBI-127 9,0 µf
 N = Normalfunktion H = Unterfunktion Ü = Überfunktion

TABELLE 17 Radiojodtherapie der dekompenzierten toxischen Adenome

Nachz.zeit (Monate)	Patientennummer	Alter Geschlecht	verabr. Aktivität (mCi)	Radioioddosis (10 ³ rad)	Trijodthyronin (10 ⁻² µ/die)	Szintigramm J ¹³¹ -Speicherung																								ERGEBNISSE nach Therapie									
						ADENOM (cm ²)						GESAMT SD(cm ²)						i. % d. verabr. Aktiv.																					
						vor Th.		n. Th.		vor n. TSH - Test		vor Th. (Std.)		n. Th. (Std.)		J-131 i. Se. n. 48h (‰/l) v. Th.		J-131 i. Se. n. 48h (‰/l) n. Th.		eiweißgeb. J-127 i. Se. (%) v. Th.		eiweißgeb. J-127 i. Se. (%) n. Th.		Cholesterin (10 ² mg%) v. Th.		Cholesterin (10 ² mg%) n. Th.		Körpergewicht (kg) v. Th.				Körpergewicht (kg) n. Th.		Herzfrequ. /min. v. Th.		Herzfrequ. /min. n. Th.		Halsumfang (cm) v. Th.	
						6	24	48	6	24	48	6	24	48	J-131 i. Se. n. 48h (‰/l)	v. Th.	J-131 i. Se. n. 48h (‰/l)	n. Th.	eiweißgeb. J-127 i. Se. (%)	v. Th.	eiweißgeb. J-127 i. Se. (%)	n. Th.	Cholesterin (10 ² mg%)	v. Th.	Cholesterin (10 ² mg%)	n. Th.	Körpergewicht (kg)	v. Th.	Körpergewicht (kg)	n. Th.	Herzfrequ. /min.	v. Th.	Herzfrequ. /min.	n. Th.	Halsumfang (cm)	v. Th.	Halsumfang (cm)	n. Th.	
18	1 W	52m	+6/	10/	--	36	36	40	46	40	38	53	54	37	49	46	0,3	0,1	7,0	7,0	1,6	2,0	52	70	85	76	--	--	Ü	øverkl.	ø reakt.								
12	2 M	65w	70	30	0,8	17	0	28	30	18	54	61	58	22	39	38	1,2	1,4	---	3,2	1,6	1,9	65	70	102	88	38	36	N	zerstr.	reakt.								
29	3 H	49w	15	25	0,8	20	0	40	46	36	39	44	35	36	44	48	2,0	0,5	---	5,2	2,2	2,6	61	60	78	60	--	34	N	zerstr.	verkl.								
11	4 R	39w	17,5	20	0,8	16	10	25	32	35	65	64	58	44	49	47	1,2	0,9	---	3,9	1,7	---	75	80	105	80	--	38	N	verkl.	reakt.								
9	5 S	70m	30	30	---	16	0	24	50	36	34 ^x	35	29	23	39	35 ^x	1,5	1,7	*	20,0	3,2	0,9	1,9	47	65	72	96	--	36	N	zerstr.	verkl							
9	6 E	62m	21	30	1,0	15	0	44	75	40	25	32	37	36	38	35	---	0,3	9,1	4,4	2,0	1,9	72	75	105	60	41	40	N	zerstr.	reakt.								
18	7 P	71w	10	20	---	12	10	33	33	28	39	46	47	38	54	53	1,1	0,8	---	8,8	1,5	2,7	48	58	130	95	34	35	Ü	øverkl.	ø reakt.								
25	8 H	43w	8/25	6/30	1,0	15	0	30	40	29	50	56	45	44	49	43	2,0	0,9	5,8	5,2	2,4	1,8	65	65	96	68	36	35	N	zerstr.	reakt.								
18	9 S	60w	5	4	0,6	14	14	32	40	35	64	57	44	55	52	50	2,1	2,6	5,4	2,8	2,3	---	54	57	120	84	38	37	N	øverkl.	teilre.								
12	10 S	54w	9,8	30	0,8	14	0	29	40	36	58	66	65	57	65	60	0,5	0,8	8,4	4,4	1,8	2,4	59	60	92	64	34	34	N	zerstr.	reakt.								
20	11 S	63m	10	20	1,2	14	0	22	26	30	31	38	49	34	47	43	---	---	---	3,8	0,6	2,4	84	88	72	60	42	41	N	zerstr.	reakt.								
12	12 H	59m	6/6	20	0,8	12	0	20	40	40	22	34	34	22	27	24	---	0,3	---	3,0	---	---	---	73	85	128	75	46	45	N	zerstr.	reakt							
36	13 T	66w	20	30	(0,4)	12	0	16	27	27	45	52	48	40	37	26	0,3	4,1	---	2,0	0,9	5,5	48	58	80	82	--	39	H	zerstr.	(reakt.)								
20	14 S	73w	17	30	1,0	7	0	32	40	40	27	45	47	62	57	49	---	2,9	4,8	3,1	2,4	---	55	59	80	88	35	36	N	zerstr.	reakt.								
Σ:		59	21,2			16	5	21	41	34	43	50	48	41	48	44	1,1	1,1	6,7	4,5	1,8	2,5	+5,6		96	77		-0,5											
											15	11	9	12	10	11					0,54	1,03																	

Tabelle 18: Radiojodtherapie der an der Grenze zur Dekompensation stehenden toxischen Adenome

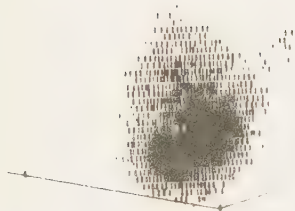
Nachu. Zeit (Monate)	Patientennummer	Alter	Geschlecht	verabr. Aktivität (mCi)	Radiojoddosis (10 ³ rad)	Trijodthyronin (10 ² µg/die)	Szintigramm J ¹³¹ -Speicherung										i. % d. verabr. Aktiv.										ERGEBNISSE nach Therapie										
							Adenom		Gesamt-		i. % d. verabr. Aktiv.						vor Th.				nach Th.				J ¹³¹ i. Serum n. 48h (‰/l) vor Th.	J ¹³¹ i. Serum n. 48h (‰/l) nach Th.	eiweißgeb. J ¹²⁷ i. Se. (µg) v. Th.	eiweißgeb. J ¹²⁷ i. Se. (µg) n. Th.	Cholesterin (10 ² mg%) v. Th.	Cholesterin (10 ² mg%) n. Th.	Körpergew. (kg) vor Th.	Körpergewicht(kg) nach Th.	Puls Frequ. /min v. Th.	Puls Frequ. /min n. Th.	Halsumfang (cm) v. Th.	Halsumfang (cm) n. Th.	Diagnose toxisches Adenom szintigraphisch übriges Parenchym szintigraphisch
							SD (cm ²)																														
							v. Th.	n. Th.	vor TSH-Test	n. TSH-Test	6	24	48	6	24	48	6	24	48	6	24	48															
9	1 S	66w	15	5	0,8	24	24	54	55	55	69	67	63	44	48	39	0,6	4,8	----	5,1	1,7	1,4	40	40	80	84	31	33	N	øverkl. øreakt.							
19	2 R	68m	33	20	---	21	14	40	68	60	48	41	33	22	25	29	1,9	0,2	14,2	3,2	---	---	55	61	120	68	40	37	N	verkl. teilre.							
1	3 o.	65w	42	30	0,8	16	0	52	63	52	37	43	41	43	51	48	1,1	1,6	11,5	3,6	1,8	---	55	62	140	88	--	34	N	zerstr. verkl.							
6	4 S	59w	21	30	1,0	16	14	36	40	16	37	46	46	37	46	46	0,3	0,7	----	---	1,4	---	61	63	108	68	37	37	N	øverkl. 0↓							
51	5 G.	63w	7/20	10/10	0,8	16	16	48	--	45	75	63	56	61	70	69	1,3	0,6	----	8,0	1,1	2,4	53	65	96	72	--	37	Ü	Rezid. Grenze							
3	6 S.	60w	10	6	---	15	9	22	60	51	42	50	44	67	64	56	1,2	0,9	----	4,0	1,2	1,0	92	81	80	60	39	38	N	verkl. reakt.							
1	7 G.	57w	25	30	0,8	13	7	35	40	39	59	61	56	39	52	47	1,1	1,2	4,6	3,4	1,8	1,5	62	65	90	84	39	38	N	verkl. reakt.							
7	8 S.	56w	13	30	0,8	12	10	24	27	25	53	56	59	32	42	30	0,2	0,8	----	5,9	2,6	2,8	53	51	76	72	36	35	Ü↓	øverkl. øreakt.							
8	9 G.	65w	14	30	0,8	11	0	28	44	36	29 ^x	36	44	39	47	48	0,6	---	----	4,4	---	2,8	65	67	76	78	36	34	N	zerstr. reakt.							
7	10 K.	63w	12	30	0,8	10	5	20	22	22	50 ^x	58	53	13 ^x	6	4	---	---	----	20,0	1,2	1,6	45	46	98	90	32	29	Ü?	verkl. teilre.							
8	11 P.	43w	14,5	20	1,0	9	5	29	30	30	63	72	64	23	45	41	1,0	---	4,8	4,4	1,6	1,5	77	80	84	72	36	34	N	verkl. reakt.							
21	12 Z.	62w	19	30	1,0	9	0	30	--	28	54 ^x	57	50	57	65	66	1,8 ^x	0,5	----	3,6	1,6	1,9	45	47	86	72	--	32	N	zerstr. (reakt.)							
7	13 K.	69w	8	15	1,0	8	4	27	--	26	39	51	50	9	16	17	0,3	---	----	4,8	1,3	2,9	55	60	88	100	33	34	N	verkl. (reakt.)							
12	14 d	44w	6	20	1,0	6	0	43	43	43	30	39	40	35	47	51	0,6	---	----	4,5	2,8	---	76	75	74	60	36	37	N	zerstr. (reakt.)							
9	15 G	59w	4	7	0,9	5	3	15	18	40	40	40	36	60	66	64	2,2	1,1	----	4,4	2,2	2,0	48	45	108	90	--	35	N	verkl. reakt.							
13	16 B	62w	13	30	0,8	5	5	30	52	52	20	33	34	15 ^x	27	33	0,3	0,2	----	15,8	2,0	---	50	50	80	60	38	35	N	funkt. reakt.							
11	17 W	71w	12,5	30	0,7	5	0	38	--	44	39	55	64	42	63	63	0,4	0,1	12,8	3,1	1,0	---	43	45	100	60	--	34	N	zerstr. reakt.							
7	18 S	47w	7	30	0,8	4	0	57	--	57	71	73	72	63	72	71	0,1	--	9,5	5,0	2,0	1,7	65	68	108	84	37	36	N	zerstr. (reakt.)							
10	19 r	40w	18	30	1,0	2	0	27	--	33	48	63	63	49	64	60	---	0,6	9,8	3,1	2,0	2,3	61	61	84	75	--	36	N	zerstr. (reakt.)							
	59	16,5				11	6	35	42	40	50	55	53	42	52	49	1,0	1,2	9,6	3,9	1,7	1,9	+3	93	76	35	36										
											14	11	12	16	22	16					0,45	0,55															

Anmerkungen: x = exogene Störfaktoren . 2. J¹³¹ Therapie im Abstand von 21 Monaten verabreicht, inzwischen 3. Therapie
øverkl. = keine Verkleinerung zerstr. = zerstrahlt funkt. = funktionsgemindert reakt. : reaktiviert teilre. = teilreaktiviert
0 = paranoduläres Gewebe szintigraphisch stumm N = Normalfunktion (reakt.) = bereits vor Therapie paranoduläres Gewebe nicht
nennenswert supprimiert Ü = Überfunktion Rezid = Rezidiv

Tabelle 19: Radiojodtherapie bei kompensierten toxischen Adenomen



a: dekompensiertes toxisches Adenom
(Normaltest)



b: TSH-Test



c: nach Therapie geheilt

Abb. 23: a/b/c: Patient Nr. 10, Tabelle 17, dekompensiertes toxisches Adenom vor und nach einem TSH-Test und Normaltest nach Therapie. Das toxische Adenom ist jetzt zerstrahlt.



a: an der Grenze zur Dekompensation stehendes
toxisches Adenom



b: nach Therapie (Normaltest) geheilt

Abb. 24: a/b: Patient Nr. 12, Tabelle 18, an der Grenze zur Dekompensation stehendes toxisches Adenom vor Therapie und nach Therapie. Der Patient ist jetzt klinisch und szintigraphisch geheilt.



Abb. 25: a/b/c: Patientin Nr. 19, Tabelle 19, Rezidivstruma mit kompensiertem toxischen Adenom vor und nach einem Suppressionstest und nach Therapie; jetzt Heilung



a: kompensiertes toxisches Adenom
Normaltest



b: Suppressionstest

Abb. 26: a/b (c und d siehe S. 145): Patient Nr. 18, Tabelle 19, kompensiertes toxisches Adenom vor und nach einem Suppressionstest und nach Therapie; 1 Woche nach Therapie erscheint ein 2. warmer Knoten mit ca. $1/5$ der Aktivität des toxischen Adenoms. Nach weiteren 7 Monaten geheilt (klin. + szintigr.).

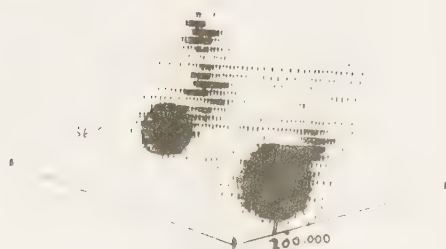
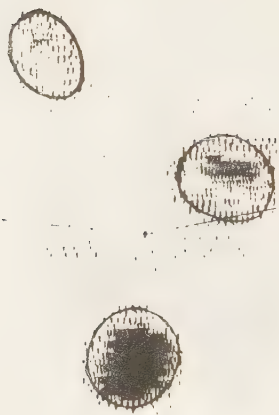


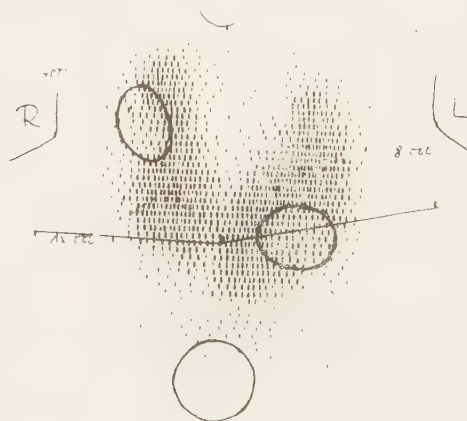
Abb. 26, c: 1 Woche nach Therapie, ein warmer Knoten stellt sich rechts gleichzeitig dar.



Abb. 26, d: Normaltest nach Therapie

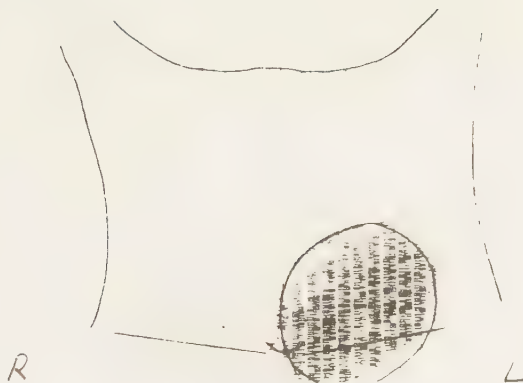


a: multiples toxisches Adenom vor Therapie



b: Normaltest nach Therapie, geheilt

Abb. 27: a/b: Patient Nr. 3, Tabelle 20, multiples toxisches Adenom vor und nach Therapie. Die 3 toxischen Adenome sind jetzt zerstrahlt.



a: Normaltest
dekomp. toxisches Adenom



b: Normaltest 1 1/2 Jahre später
(bisher keine Therapie !)

Abb. 28: a/b (c/d auf Seite 148, e/f auf Seite 149): Dekompensiertes toxisches Adenom, das ohne Therapie in den kompensierten Zustand übergeht, 9 Monate nach einer therapeutischen Dosis von 30 000 rad erneut fast an der Grenze zur Dekomp. steht, 14 Monate nach Therapie kompensiert ist. Klin. ist der Pat. beschwerdefrei.

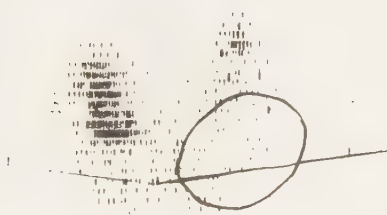


c: unter Thybon^R, d. h. komp. toxisches Adenom



d: Normaltest 9 Monate nach 1. Therapie
fast an der Grenze zur Dekomp. stehend

Legende zu Abb. 28 siehe S. 147

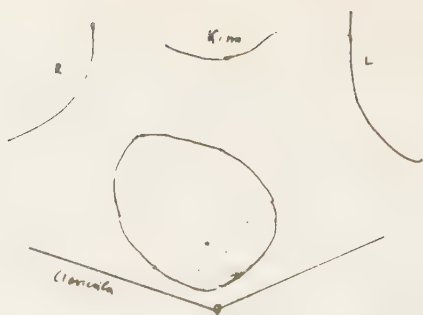


e: TSH-Test, Leerlaufphänomen



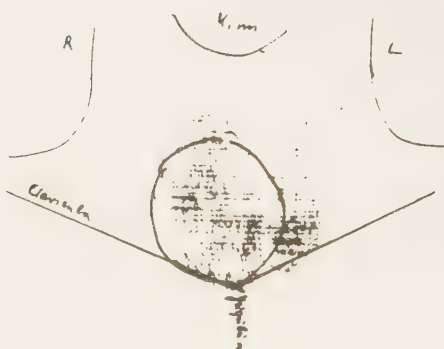
f: Normaltest 5 Monate später;
kompensiertes toxisches Adenom

Legende zu Abb. 28 siehe S. 147

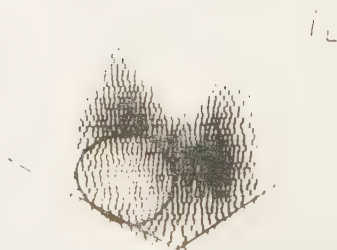


26. 4. 62

a: Normaltest



b: Nach 1. Hyperthyreose-
therapie
komp. toxisches Adenom



c: 1 Jahr nach 2. Therapie;
geheilt

Abb. 29: a/b/c: Patientin Nr. 5, Tabelle 19, unerkanntes toxisches Adenom, 2
zunächst Therapie als Hyperthyreose. c: nach 2. Therapie klinisch
geheilt (ebenso szintigraphisch)
d/e s. Seite 151; f/g siehe Seite 152



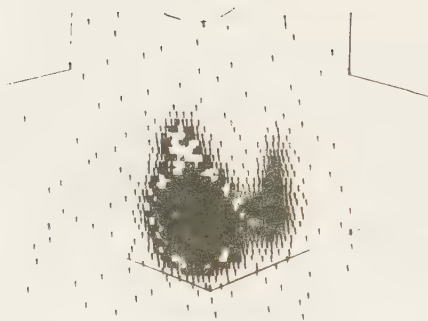
d: 2 1/4 Jahre nach 2. Therapie - Rezidiv



e: 3 Monate später

Abb. 29: d: 2 1/4 Jahre nach 2. Therapie rezidivierendes kompensiertes toxisches Adenom.

e: 2 Monate später am Übergang zu dekompenziertem toxischen Adenom



f: 1 Woche nach 3. Therapie
(unter Thybon^R-Schutz)



g: 3 Monate nach 3. Therapie - geheilt

Abb. 29: f: 1 Woche nach 3. therapeutischer Dosis trotz hohem Thybon^R-
Schutz unerwünschte Radioaktivität im gesunden Schilddrüsen-
lappen

g: 3 Monate später szintigraphische und klinische Heilung



a: Normaltest (Abb. 30)
dekomp. toxisches Adenom

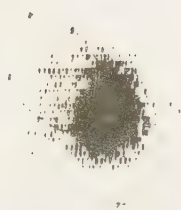


b: TSH-Test

Abb. 30: a/b (c siehe S. 154): Patient Nr 22, Tabelle 17, dekompensiertes toxisches Adenom vor und nach einem TSH-Test und Normaltest nach Therapie. Es imponiert jetzt eine große Struma; im Gebiet des ehemals heißen Knotens gleichhohe Aktivität wie im umgebenden Schilddrüsengewebe.



c: Normaltest nach Therapie (Abb. 30)
große Struma



a: Normaltest (Abb. 31)
dekomp. toxisches Adenom



b: nach 1. therapeutischer Dosis von 30 000 rad

Abb. 31: a/b (c siehe Seite 156): Patient Nr. 11, Tabelle 17, dekompensiertes toxisches Adenom 7 Monate nach 1. Therapie immer noch dekompensiert, 5 Monate nach 2. Therapie szintigraphisch und klinisch geheilt.



c: nach 2.therapeutischer Dosis von 30 000 rad (Abb. 31)

Anmerkung: den circulären Aussparungen um den hochaktiven schwarzen Kern entsprechen Bezirke mittlerer Aktivität (im Farbszintigramm der Farbe gelb).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. K. W. FREY für die Überlassung des Themas und seine unermüdliche, immer freundliche Leitung und Hilfe, sowie Herrn Professor Dr. H. von BRAUNBEHRENS für die Übernahme des Korreferates meinen besonderen Dank aussprechen.

Ein großes Bedürfnis ist es mir ferner, Herrn Konservator Dr. J. KLEMM für die statistische Beratung und die vielen praktischen Ratschläge zu danken.

Dank für das Gelingen der Arbeit schulde ich ferner den Ärzten des Riederinstitutes, nicht zuletzt auch Herrn Privatdozent Dr. P. C. SCRIBA, der II. Medizinischen Universitätsklinik für die Überlassung der PBI-127-Werte.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALLEN, H. C., LIBBY, R. L. and CASSEN, B. :
The scintillation counter in clinical studies of human thyroid physiology using J-131.
J. clin. Endocrin. 11: 492 (1951)
- ATTIE, J. :
The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules.
Surgery 47: 611-614 (1960)
- BARKER, S. B. :
The clinical determination of protein bound iodine.
J. clin. Invest. 30: 55 (1951)
- BARLIEV, B., NIKOLOV, P. und USEV, I. :
Unsere Erfahrungen in der Diagnostik und Behandlung heißer Knoten der Schilddrüse mit Radiojod.
Radiobiol. Radiother., Berl. 6: 601-608 (1965)
- BASCHIERI, J., PAVIONI, P. e SEMPREBENE, L. :
La scintigrafia associata alla stimolazione tireotropinica nella diagnosi differenziale tra adenoma funzionante e malformazioni tiroidee.
Minerva nucleare 7: 169-174 (1963)
- BAY, V. :
Klinik und Therapie beim toxischen Adenom der Schilddrüse.
10. Symposium Dtsch. Ges. Endocrin., Wien 1963,
(Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964)
- BAY, V. :
Klinik und Therapie beim toxischen Adenom der Schilddrüse.
Ergebn. Chir. Orthop. 47: 132-180 (1965)
- BECKER, F. O., ECONOMOU, P. G. and SCHWARTZ, T. B. :
The occurrence of carcinoma in the "hot" thyroid nodules.
Ann. intern. Med. 58: 877 - 882 (1963)
- BÖRNER, W., LAUTSCH, M. und MOLL, E. D. :
Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen (Bedeutung der Angiographie und der klinischen Symptomatik)
Med. Welt, Stgt. 18: 25 (1965)

- BOOTHBY, W.M.: Adenoma of the thyroid with hyperthyroidism. (Thyrotoxic adenoma). History of the recognition of this disease as a clinical entity. A study of the symptomatology with basal metabolic rates. *Endocrinology, Springfield* 5: 1 (1921)
- BOYD, A.M.: The pathology of the single nodule of the thyroid gland. *Brit. J. Surg.* 25: 100 (1938)
- BREITNER, B.: Toxic adenoma ? *Dtsch. Z. Chir.* 201: 95 (1927)
- BREITNER, B.: Häufung des "Toxic Adenoma" ? *Arch. klin. Chir.* 160: 221 (1930)
- BROWNELL, G.L.: Analysis of techniques for the determination of thyroid function with radioiodine. *J. clin. Endocrin.* 11: 1095-1105 (1951)
- BRUSSELMANS, P.: Het toxisch adenoom van de Schildklier. *Belg. T. Geneesk* 18: 327-342 (1962)
- CAROLI, C., JULIEN, C. et CHEVREI, B.: Adénome thyroïdien toxique, anémie hémolytique à anticorps et hépatite séreuse sévère. *Rev. med. chir. Mal. Foie* 39: 129-148 (1964)
- CHAPMAN, E.M. and EVANS, R.D.: The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J. amer. med. Ass.* 131: 86 (1946)
- CONTE, N. e ZILLOTTO, D.: La diagnosi dell' adenoma tossico. *Isotopica* 4: 197-212 (1964)
- McCONAHEY, W.M., OWEN, C.A. and KEATING, F.R.: A clinical appraisal of radioiodine tests of thyroid function. *J. clin. Endocr.* 18: 1132-1134 (1958)
- COOK, I.R., JONES, R.W. and McCULIAGH, E.P.: Treatment of toxic adenomatous goiter by large doses of radioactive iodine. *J. clin. Endocr.* 15: 1512-1517 (1955)

- COPE, O., RAWSON, R.W. and McARTHUR, J.W.:
The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid.
Surg. Gynec. Obstet. 84: 415-426 (1947)
- CRILE, G.:
Symposium: The Thyroid (Part 1)
Adenoma and carcinoma of the thyroid.
Metabolism 5: 642-645 (1956)
- CRILE, G. and SCHUMACHER, P.:
Radioactive iodine treatment of Graves' disease
(Results in 32 Children under 16 years).
Amer. J. Dis. Child. 110: 501-504 (1965)
- DANOWSKI, T.S.:
Clinical Endocrinology II: Thyroid
(Williams & Walkins, Baltimore 1962).
- DECOURT, J., SAVOIE, J.C., De GENNES, J.L. et JUNGERS, P.:
L'adenome thyroidien toxique, a la lumiere des
explorations par l'iode radio-actif.
Etude de 24 observations.
Sem. Hop., Paris 38: 3223-3236 (1962)
- DIETZEL, P.B.:
Histochemische Untersuchungen am toxischen
Adenom der Schilddrüse.
Verh. dtsch. Ges. Path. 149: 264-266 (1965)
- DOBYNS, B.M. and LENNON, B.: A study of the histopathology and
physiologic function of thyroid tumors.
J. clin. Endocr. 8: 732-748 (1948)
- DOBYNS, B.M., SKANSE, B. and MALOOF, F.:
A method of preoperative estimation of thyroid
function in thyroid tumors: its significance in
diagnosis and treatment.
J. clin. Endocr. 9: 1171-1184 (1949)
- DOERING, P.:
Gewichtsbestimmung der menschlichen Schild-
drüse mit der Szintigraphie.
Klin. Wschr. 35: 944 (1957)
- DONIACH, I.:
Types of thyroid growth.
Brit. med. Bull. 16: 99 (1960)

- DORTA, T.: L'utilité de la szintigraphie pour le diagnostic de maladies thyroïdiennes et quelques considérations sur le metabolisme de l'iode du goitre nodulaire. Schweiz. med. Wschr. 90: 1344-1347 (1960)
- EICKHOFF, W.: Struma, Hyperthyreose und Pseudohyperthyreose. (Untersuchungen am Operationsmaterial) Endocrinologie Lpz. 42: 308-320 (1962)
- EICKHOFF, W.: Zur Morphologie von Schilddrüse und Struma. Therapiewoche 14: 1164-1170 (1965)
- EINHORN, J. and LARSSON, L.G.: Studies on the effect of thyrotropin on human thyroid function. J. clin. Endocrin. 19: 28 (1959)
- ELLER, M., SILVER, S., YOHALEM, S.B. and SEGAL, R.L.: Treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine: 10 years experience with 36 cases. Ann. intern. Med. 52: 976-1011 (1960)
- FELLINGER, K., MANNHEIM, E. und VETTER, H.: Die Bedeutung des Gesamtradiojodgehaltes im Serum für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Wien Z. inn. Med. 34: 359 (1953)
- FELLINGER, K., HÖFER, R. and VETTER, H.: Clinical and laboratory observations in patients with hyperactive thyroid nodules. IV. int. Goiter Conference, London 1960. Excerpta med. Suppl. 26: 47 (1960)
- FELLINGER, K., HÖFER, R., EGERT, H. und VETTER, H.: Die Behandlung der toxischen nodulären Struma mit Radiojod. Nuclear Med. 1: 27-46 (1961)
- FELLINGER, K.: Hypophyse und Schilddrüse 10. Symposium Ges. Endocr., Wien 1963
- FELLINGER, K., HÖFER, R. und SCHWATZ, H.: Die klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörper. Wien Z. inn. Med. 9: 346-350 (1965)

- FERRINI, O., PERRONI, G.L., BESTAGNO, M., BIASSIONI, P. e
CHALBAUD, C.: Aspetti fisiopatologici e clinici dell'adenoma
tossico.
Minerva nucl. Torino 8: 12-19 (1964)
- FITCHETT, C.W. and SMITH, C.C.:
The changing indications for surgery in thyroid
disease.
Virginia med. Monthly 92: 217-219 (1965)
- FREEDBERG, A.S., URELESS, A. and HERTZ, S.:
Serum level of proteinbound iodine in the diagnosis
of hyperthyroidism.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 70: 679 (1949)
- FREEBERG, A.S., KURLAND, G.S. and BLUMGART, H.L.:
The pathologic effects of J-131 on the normal
thyroid gland.
J. clin. Endocr. 12, 1315-1348 (1952)
- FREY, K.W., LOCHER, D.W. und HEINZE, H.G.:
Radiojodtherapie der Struma benigna im Kropf-
endemiegebiet Süddeutschlands.
Münch. med. Wschr. 24: 1209-1214 (1965)
- FRIDRICH, R. und WALSER, A.: Zur fraktionierten Radiojodbehandlung
der Thyreotoxikose.
Schweiz. med. Wschr. 95: 413-416 (1965)
- FRIEDEL, M.T.: Radioactive iodine in the management of solitary
thyroid nodules.
Transact. Am. Goiter Ass., St. Louis, 1952,
p. 165, V
(Thomas, Springfield 1953)
- FUCHSIG, P. und HÖFER, R.: Gezielte Schilddrüsenchirurgie auf Grund
der Isotopenuntersuchung.
Arch. klin. Chir. 301: 496-501 (1962)
- GARNIER, H., REYNIER, J., SAVOIE, J.C., CALMETTES, C.,
MEILLERE, D. et CORDIERE, G.:
L'adénome toxique du corps thyroïde.
A propos de 100 cas opérés.
Ann. Chir. 18: 264-270, (1964)

- GEIGY, J.R. : Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen.
S. 588, (Basel 1960)
- GILBERT-DREYFUS, M. et GALI, P. :
Les critères de guérison des adénomes toxique
traitée par iode radio-actif.
Rev. franç. Endocrin. clin. 4: 27-32 (1963)
- GILBERT-DREYFUS, M. : Traitement des adénomes thyroïdiennes toxique.
Méd. Hyg. 651: 673 (1964)
- GILBERT-DREYFUS, M., SAVOIE, J.C., BERNARD-WEIL, E. et SEBAOUN, J. :
L'épreuve à la post-hypophyse dans l'exploration
de la fonction thyroïdienne.
Presse méd. 68 1647 (1960)
- GOLD, E. : Das toxische Adenom der Schilddrüse.
Wien klin. Wschr. 76: 404-413 (1964)
- GRAB, W. und OBERDISSE, K. :
Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen.
(Thieme, Stuttgart 1959)
- GRAHAM, A. : zit. Arch. klin. Chir. 160: 221 (1930)
- GRANT, H. T., CANTER, J. W. and LENHARDT, H. F. :
The enigmatic thyroid nodule.
Ann. Surg. 158: 205-210 (1963)
- GREER, M. A. and SMITH, G. E. :
Method for increasing accuracy of radioiodine
uptake as test for thyroid function by use of
desiccated thyroid.
J. clin. Endocrin. 14: 137 (1954)
- GROESBECK, H. P. : Evaluation of routine scintiscanning of non toxic
thyroid nodules. 1. preoperative diagnosis of
thyroid carcinoma.
Cancer 12: 1-5 (1959)
- GURGLING, K. J., BARON, D. N. and SMITH, E. J. R. :
Thyroid adenomas and Thyrotoxicosis in patients
with hypopituitarism following hypophysectomie.

- HAMPERL, H.: Diskussion zu: Histochemische Untersuchungen am toxischen Adenom der Schilddrüse.
Verh. dtsch. Ges. Path. 149: 266 (1965)
- HEDINGER, C.: Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66: 13-29 (1960)
- HEIM, W.: Die funktionskritische Operation bei Schilddrüsenerkrankungen.
Zbl. Chir. 86: 755 (1961)
- HERTZ, S., ROBERTS, A. and HAMILTON, J.G., LAWRENCE, J.H.: Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease.
J. clin. Endocrin. 21: 31, 624 (1942)
- HÖFER, R.: in: OBERDISSE's und KLEIN's Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Düsseldorf 1961
(Thieme, Stuttgart 1962)
- HOFF, F.: Diskussion zu: Hypophyse und Schilddrüse.
10. Symposion Ges. Endocr., Wien 1963
(Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964)
- HOPPE, G. und MEIßEL, P.: Vergleichende Untersuchungen der Gewichtsbestimmung der Schilddrüse aus dem Scannerbild.
Fortschr. Röntgenstr. 103, 81-90 1965
- HOLST, J.: Verhandlungsberichte 11. int. Kropfkongf. Bern 1933,
zit. Bruns Beitr. klin. Chir. 170: 112 (1939)
- HORST, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenüberfunktion mit Radiojod-131.
Dtsch. med. Wschr. 76: 2 (1951)
- HORST, W.: Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums zur Diagnostik thyreoidaler und extra-thyreoidaler Erkrankungen.
Klin. Wschr. 30: 439 (1952)
- HORST, W.: Neue Ergebnisse der Anwendung von J-131 in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. Verdau.-Stoffwechselkr. 17. Tagg. Stuttgart 1953, S. 152 (Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1954)

- HORST, W. und KUHLENKORDT, F. :
 Ergebnisse der Strahlentherapie mit Radiojod-131
 bei 150 Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion.
 Dtsch. med. Wschr. 79: 399 (1954)
- HORST, W. :
 Ergebnisse der speziellen Radiojoddiagnostik von
 Struma und Schilddrüsenkrebs und Untersuchungen
 zur Frage der Jodfehlverwertung.
 Krebsforschung und Krebsbekämpfung, Bd. 34 S. 150-
 176
 (Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1956)
- HORST, W. und ULLERICH, K. :
 Hypophysen-Schilddrüsenenerkrankungen und endo-
 crine Ophthalmopathie.
 (Enke, Stuttgart 1958)
- HORST, W. :
 in: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclear-
 medizin und Krebsforschung S. 785-930
 (Thieme, Stuttgart 1959)
- HORST, W., SCHNEIDER, C. und THIEMANN, K.J. :
 Ergebnisse der Radiojodpapierchromatographie,
 Szintigraphie und Radioelimination bei 58 Fällen
 von toxischen Adenomen der Schilddrüse.
 Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66, 355 (1960 a)
- HORST, W., JORES, A. und SCHNEIDER, C. :
 Strahlenbehandlung euthyreoter Strumen mit
 Radiojod.
 Dtsch. med. Wschr. 85: 723-729 (1960 b)
- HORST, W., PETERSEN, J., THIEMANN, H.J. und ZUKSCHWERDT, I. :
 Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik
 von Schilddrüsenenerkrankungen durch die Szintigraphie
 und das Radiojoddreiphasenstudium.
 Dtsch. med. Wschr. 85: 711-725 (1960 c)
- HORST, W. :
 Strahlentherapie der Schilddrüsenkrankheiten mit
 Radiojod.
 Internist. Berl. 1: 373-384 (1960 d)

- HORST, W.: Radiologische Diagnostik und Therapie von benignen Schilddrüsenerkrankungen bez. -tumoren. 42. Tag. deutsch. Röntg. ges., Hamburg 1961. Strahlentherapie So. bd. 49: 6-22 (1962)
- HORST, W., RÖSLER, H., HEINZEL, F. und CONRAD, B.: Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms. Ergebnisse an 156 Patienten. 5. Jh. tag., Freiburg 1963. Nuclear Med. Suppl. 2: 311-318 (1965)
- HORSTER, F. A.: Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und Nachweis eines Exophthalmusproduzierenden Faktors (EPF) im Serum. Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 71: 275-278 (1965)
- HUBER, P.: Sind unsere Methoden der chirurgischen Strumentherapie noch zeitgemäß? Med. Klin. 57: 1165-1170 (1962)
- JOHN, H. und SCHNEIDER, G.: Neue Gesichtspunkte in der Therapie der Hyperthyreosen aus der Sicht des Internisten. 5. Wiss. sch. Chir. tag. DDR 1964. Zbl. Chir. 90: 1166-1169 (1965)
- JOHNSON, N.: The blood supply of the thyroid gland. 1. The normal gland. Austr. N.Z.J. Surg. 23: 95-103 (1953)
- JOHNSON, P.C. and BEIERWALTES, W.H.: Reliability of scintiscanning nodular goiters in judging the presence or absence of carcinoma. J. clin. Endocrin. 15: 865 (1955)
- JOSSLING DE JONG: Verh. ber. 11. int. Kropfkongf., Bern 1933 zit. Bruns Beitr. klin. Chir. 170: 112 (1939)
- KAHN, A., COGAN, S.R. and BERGER, S.: Circulating iodoprotein in two patients with autonomous thyroid nodules. J. clin. Endocrin. 22: 1 (1962)

- KAPPELER, R.: Hyperthyreose und Panhypopituitarismus im Verlauf eines chromophoben Adenoms.
Schweiz. med. Wschr. 89: 367 (1959)
- KEIDERLING, W.L., EMRICH, D., HAUSWALDT, C. und HOFFMANN, G.: Ergebnisse der Radiojodverkleinerungstherapie euthyreoter Strumen. 5. Jh. tag., Freiburg 1963.
Nuclear Med. Suppl. 2: 261-274 (1965)
- KLEIN, E.: Der endogene Jodhaushalt und seine Störungen.
(Thieme, Stuttgart 1960)
- KLEIN, E.: Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit Radiojod bei Hyperthyreosen und endocrinen Ophthalmopathien.
Internist 4: 257-305 (1963 a)
- KLEIN, E.: Die fraktionierte Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Nuclear Med. 3: 251-262 (1963 b)
- KLEIN, E.: Diskussion zu: Hypophyse und Schilddrüse
10. Symposium Ges. Endocrin., Wien 1963,
(Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1964)
- KLEIN, E.: Laboratoriumsdiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. med. Wschr. 90: 1478 (1965)
- KRACHT, J., HORST, W. und EICKHOFF, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Schilddrüsenhormonkonzentration in der Lymphe.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66: 344-347 (1960)
- LAHEY, F.A.: Ann. Surg. 93: 1026 (1931)
cit. Canad. med. Ass. J. 80: 805-809 (1959)
- LAMBERG, B.A., HERNBERG, G.A., WAHLBERG, P. and HAKKILA, R.: Treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine.
Acta med. scand. 165: 245 (1959)
- LAMBERG, B.A.: Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit radioaktivem Jod beim endemischen Kropf.
5. Jh. tag., Freiburg 1963.
Nuclear med. Suppl. 2: 219-230 (1965)

- LEMARCHAUD-BERAUD, T. et SCAZZIGA, B.R. :
Scintigraphie et troubles de la synthèse des hormones
thyroïdiennes.
Bull. schweiz. Acad. med. Wiss. 18: 494-513 (1963)
- LEVINE, S.A. and WALKER, G.L. :
New Engl. J. Med. 201: 1021 (1929)
cit. Canad. med. Ass. J. 80: 805-809 (1959)
- LOBO, U., ROSENTHAL, D. and FRIDMANN, J. :
Evaluation of autonomous thyroid nodules.
Proc. 5th int. thyroid conf., Rome 1965, S. 892
(Academic Press, New York/London 1965)
- LOCHER, D.W. :
Ergebnisse der J-131 Radiojodtherapie der Struma
benigna im Kropfendemiegebiet Südbayerns.
med. Diss. München (1966)
- MARTINI, P. :
Diagnostik und Therapie der Hyperthyrose.
Dtsch. med. Wschr. 80: 2 (1955)
- MEADOWS, P.M. :
Scintillation scanning in the management of cli-
nically single thyroid nodules.
J. amer. med. Ass. 177: 229-234 (1961)
- MEANS, J.H. :
Clues to the aetiology of Graves' disease.
Lancet ii : 543 (1949)
- MEISSNER, W.A. and McMANUS, R.G. :
A comparison of the histologic pattern of benign
and malignant tumors.
J. clin. Endocrin. 12: 1474 (1952)
- MILLER, J.M., HORN, R.C. and BLOCK, M.A. :
The evolution of toxic nodular goiter.
Arch. int. med. 113: 72-88 (1964)
- MILLER, J.M., JOEL, I. and HAMBURGER, M.D. :
The thyroid scintigramm.
1. The hot nodule.
Radiology 84: 66-74 (1965)
- MOLNAR, G.D., CHILDS, D.S. and WOOLNER, I.B. :
Histologic evidence of malignancy in a thyroid gland
bearing a hot nodule.
J. clin. Endocrin. 18: 1132-1134 (1958)

- MOLNAR, G.D., WILBER, R.D., LEE, R.E., WOOLNER, L.B. and KEATING, F.R.:
On the hyperfunctioning solitary thyroid nodule
Mayo clin. Proc. 40: 665-684 (1965)
- MÜLLER, W. und UTHGENANN, H.:
Szintigraphische Befunde bei
Schilddrüsenerkrankungen mit Autoantikörperbildung.
4. Jh. tag. deutsch. Ges. Nuclear Med., Heidelberg
1966.
- NUMBERGER, J.:
Die Dosisermittlung bei der Thyreotoxikosebehandlung
mit J-131.
- OBERDISSE, K.:
Die Hyperthyreose
Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 66: 56-90 (1960)
- OBERDISSE, K.:
Die Szintigraphie der Schilddrüse.
Symposion Schweiz. Acad. med. Wiss.,
Basel 1962, S. 53
(Schwabe, Basel/Stuttgart 1963)
- OBERDISSE, K.:
Die Behandlung der Hyperthyreose.
Internist 4: 305-317 (1963)
- OBERDISSE, K.:
Die Therapie der Hyperthyreose mit Radiojod,
Dtsch. med. Wschr. 90: 5377-5382 (1965)
- PAPST, W.:
Über den zeitlichen Ablauf des Radiojodstoff-
wechsels.
Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 60: 954-960 (1954)
- PAZIANOS, A.G., BENUA, R., RAY, B.S. and PEARSON, O.H.:
Persistent thyroid function following hypophysectomie.
J. clin. Endocrin. 20: 1051 (1960)
- PERLMUTTER, M. and SLATER, S.L.:
Which nodular goiters should be removed?
A physiologic plan for diagnosis and treatment of
nodular goiter.
New Engl. J. Med. 255: 65-71 (1956)
- PETERS, J.P. and MAN, E.B.:
The significance of serum cholesterol in thyroid
disease.
J. clin. Invest. 29: 1 (1950)

- PLUMMER, H. S. : The anatomic and physiologic effects of iodine on the thyroid gland of exophthalmic goiter.
J. amer. med. Ass. 59: 325 (1912)
- PLUMMER, H. S. : The clinical and pathological relationship of hyperplastic and non hyperplastic goiter.
J. amer. med. Ass. 61, 650 (1913)
- PLUMMER, H. S. : Classification of goiters.
Med. Rec. 95: 1074 (1919)
- RIENHOFF, W. F. : Involutional or regressive changes in the thyroid gland in cases of exophthalmic goiter and their relation to the origin of certain so-called adenomas.
Arch. Surg., Chicago 13: 391 - 425 (1926)
- RUOALLE, H. L. M. : The solitary nodule and thyrotoxicosis.
Brit. J. Surg. 36: 312-315 (1949)
- SANDHOFER, F., SAILER, S. und BRAUNSTEINER, H. :
Plasmalipide bei Störungen der Schilddrüsenfunktion.
Klin. Wschr. 44: 433 - 436 (1966)
- SAVOIE, J. C. : Etude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adenome toxique thyroïdien.
Rev. franç. Et. clin. biol. 6: 263 - 275 (1961)
- SCAZZIGA, B. R. und LEMARCAUD-BERAUD, T. :
Die Pathophysiologie der Schilddrüse.
Neue diagnostische Methoden.
Docum. Geigy Acta clin. 5: 31-32 (1966)
- SCHNECK, O., EBER, O. und WASCHER, H. :
das toxische Adenom der Schilddrüse.
Wien. Z. inn. Med. 47: 262-277 (1966)
- SCHNEIDER, D. : Behandlung der Thyreotoxikose mit Radiojod.
Klinische und radiologische Ergebnisse an 1344 Patienten.
- SCHUBERT, G. C. : Zur Behandlung der Hyperthyreose unter besonderer Berücksichtigung der Radiojodtherapie und einer damit verbundenen eventuellen akuten Strahlenschädigung der Leber.
Arch. Geschwulstforsch. 22: 42-51 (1963)

- SCRIBA, P.C., HEINZE, H.G., LANDGRAF, R., FREY, K.W. und SCHWARZ, K.:
Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration.
Klin. Wschr. 44: 131-147 (1966)
- SHELINE, G.E. and McCORMACK, K.:
Solitary hyperfunctioning thyroid nodules.
J. Clin. Endocrin. 20: 401-410 (1960)
- SHELINE, G.E., LINDSAY, S., McCORMACK, K. and GALANTE, M.:
Thyroid nodules occurring late after treatment of Thyrotoxicosis with radioiodine.
J. clin. Endocrin. 22: 8 (1962)
- SHIMAOKA, K.:
Toxic adenoma of the thyroid gland with triiodothyronine as the principal circulating thyroid hormone.
Acta endocrin., Kbh. 43: 285-293 (1963)
- SILVER, S., FIEBER, M.H. and YOHALEM, S.B.:
Blood levels after tracer dosis of radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disorders.
Amer. J. Med. 13: 725 - 729 (1952)
- SINAPIUS, D.:
Über die Sklerose der Schilddrüsenarterien.
Virchows Arch. path. Anat. 316: 11 - 15 (1949)
- SKILLERN, P.G., McCULLAGH, E.P. and CLAMEN, M.:
Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism: Hyperthyroidism caused by hyperfunctioning thyroid adenoma.
Arch. int. Med. 110: 888 - 897 (1962)
- STANBURY, J.B.:
Problem of hypothyroidism after J-131-therapy of hyperthyroidism.
New Engl. J. Med. 271: 195-196 (1964)
- STARR, P., PETIT, D.W., CHANEY, A.L., ROLLMANN, H., AIKEN, J.B., JAMIESON, B. and KLING, I.: Endocrinology 10: 1237 (1950)
- STEINER, H. und RICCABONA, G.: Langenscheidt's Arch. Klin. Chir.
Diskussion, 301, 1962, 496.
- TAYLOR, S.:
Genesis of the thyroid nodule.
Brit. med. Bull. 16: 102-104 (1960)

- THIEMANN, K.J.: Möglichkeiten und Grenzen der radiologischen Diagnostik von Schilddrüsentumoren. Ergebnisse der Radiojoddiagnostik von 603 Tumoren der Schilddrüse. Strahlentherapie 129: 321-340 (1966)
- TOVAR, E.: Nodulo tiroideo con funcionamiento autónomo. Diagnóstico y tratamiento médico. Rev. Invest. clin., Mex. 16: 102-104 (1964)
- TROITSKAYA, V.D.: The choice of the operative technique in simple and exophthalmic goiter in the light of immediate and remote results of treatment (Experience of 170 operations). Zentr.Org.Ges. Chir. 179: 151 (1964)
- UTHGENANNT, H.: Über den szintigraphischen Nachweis des toxischen Adenoms der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. 99: 381 - 392 (1963)
- UTHGENANNT, H. und WEINREICH, J.: Über das toxische Adenom der Schilddrüse. Med. Klin. 61: 985 - 988 (1965)
- UTHGENANNT, H.: Über das toxische Adenom der Schilddrüse. Med. Klin. 60: 704 - 708 (1965)
- UTHGENANNT, H.: Nuclearmedizinische und immunologische Untersuchungen bei der Hyperthyreose. Med. Klin. 61: 985 - 988 (1966)
- VAGUE, J., SIMONIN, R., MÜLLER, G. and ALLAND, A.: Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroid nodules. Proc. 5th int. thyroid conf., Rome 1965, p. 883. (Academic Press, New York/London 1965)
- VALLEE, G., LUMBROSO, P. et NETTER, A.: A propos d'un adénome thyroïdien toxique à contenu liquide. Ann. Endocrin., Paris 23: 89 - 94 (1962)
- VANNOTTI, A.: Die Schilddrüsenhormone. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 66: 29 - 48 (1960)

- VANNOTTI, A.: Beeinflussung der Radiojoddiagnostik durch extra-thyreoidale Krankheitsprozesse und exogene Faktoren. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67: 851 (1964)
- WARTHIN, A.S.: The constitutional entity of exophthalmic goiter and so-called toxic adenoma. Ann. int. med. 2, 553 - 570 (1928)
- WEGELIN, C.: Die Schilddrüse, in: HENKE-LUBARSCH's Hdb. d. path. Anat. und Hist., vol. VIII, S. 174. (Springer, Berlin 1926)
- WERNER, S.C., HAMILTON, H.B., LEIFER, E. and GOODWIN, L.D.: An appraisal of the radioactive tracer technic as a clinical procedure in the diagnosis of thyroid disorders. J. clin. Endocrin. 10: 1054 (1950)
- WERNER, S.C., COELHO, B., QUIMBY, E. and McDAY, R.: Ten years results of J-131-therapy of hyperthyroidism. Bull. N.Y. Acad. Med. 33: 783 - 806 (1957)
- WILANSKY, P.L., KALANT, N. and WOLFSON, J.: Thyroid function in apathetic hyperthyroidism. Canad. med. Ass. J. 84: 805 - 808 (1959)
- ZUKSCHWERDT, L., BAY, V. und HORST, W.: Das toxische Adenom der Schilddrüse. Med.Klin. 58: 598 - 601 (1963)

LEBENS LAUF

Am 27. Februar 1942 wurde ich in Danzig als Tochter des damaligen Reichsbahnrates Georg Aurnhammer und seiner Ehefrau Eugenie, geb. Führer, geboren.

Ende Januar 1945 zwangen uns die Kriegereignisse zur Flucht aus Zoppot.

Die Volksschule besuchte ich in Utting, Schondorf und Göggingen bei Augsburg, die Oberschule in Göggingen und München. Im Juni 1961 unterzog ich mich am Deutschen Gymnasium in München der Reifeprüfung. Im November 1961 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Dort bestand ich im April 1964 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem Semester an der Universität Innsbruck und einem kurzen Studienaufenthal* in Kanada kehrte ich nach München zurück und legte nach weiteren 5 Semestern im Dezember 1967 das Medizinische Staatsexamen ab.

